

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Ludwig-Maximilians-  
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

Die Krankheitslast der oralen Mukositis

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Antonia Bollig

aus

Bonn

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Ostermann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Philipp-Baumeister

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2016

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Einführung in die Problemstellung .....	1
1.2. Klinische Darstellung der oralen Mukositis .....	3
1.2.1 Definition der Mukositis .....	3
1.2.2 Pathophysiologie.....	3
1.2.3 Einteilung der oralen Mukositis .....	5
1.2.4 Risikofaktoren der oralen Mukositis .....	6
1.2.5 Symptome der oralen Mukositis .....	8
1.2.6 Klinischer Verlauf .....	10
1.2.7 Sekundäre Komplikationen der oralen Mukositis .....	11
1.2.8 Prävention der oralen Mukositis .....	13
1.2.9 Therapie der oralen Mukositis .....	15
1.3 „Burden of Disease“ .....	18
1.3.2 Epidemiologie .....	18
1.3.3 Lebensqualität .....	18
1.3.4 Kosten .....	20
1.4 Zielsetzung .....	22
2. Systematische Literaturanalyse: Epidemiologie, Lebensqualität und Ökonomie ..	23
2.1 Methoden der systematischen Literaturanalyse .....	23
2.2 Ergebnisse.....	24
2.2.1 Epidemiologie der oralen Mukositis.....	24
2.3.2 Lebensqualität der oralen Mukositis.....	28
2.3.4 Ökonomische Aspekte der oralen Mukositis .....	32
3. Beobachtungsstudie: Behandlungsmuster, Komplikationen und Ressourcenverbrauch .....	37
3.1 Methodik .....	37
3.1.1 Studiendesign .....	37
3.1.2 Patienten.....	37
3.1.3 Definitionen .....	38
3.1.4 Identifikation von Patienten .....	38
3.1.5 Erhebungsinstrumente .....	39
3.1.6 Datenquellen.....	40
3.1.7 Datenschutz .....	42
3.1.8 Statistik .....	42

3.2 Ergebnisse.....	43
3.2.1 Patientenkollektiv .....	43
3.2.2 Demographische Daten und Risikofaktoren .....	43
3.2.3 Klinische Charakteristika .....	47
3.2.4 Therapie der onkologischen Grunderkrankung .....	49
3.2.5 Orale Mukositis .....	51
3.2.6 Komplikationen.....	56
3.2.7 Auswirkungen auf die Therapie der Grunderkrankung.....	56
3.2.7 Prophylaxe und Therapie der Infektionen .....	58
3.2.8 Pflegeaufwand bei Patienten mit oraler Mukositis.....	60
4. Diskussion .....	63
4.1 Epidemiologie .....	63
4.2 Lebensqualität.....	66
4.3 Ökonomie.....	67
4.4 Limitationen.....	68
4.5 Ausblick.....	69
5. Zusammenfassung .....	71
6. Literaturverzeichnis.....	75
7. Anhang .....	84
7.1 Datenerhebungsbogen der retrospektiven Beobachtungsstudie.....	84
7.2 Fragebogen zur Erfassung des pflegerischen Zeitaufwandes .....	94
Eidesstattliche Versicherung .....	98
Danksagung .....	99

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Epidemiologie“ und „orale Mukositis“	25
Abbildung 2	Zusammenfassung der Ergebnisse zur „Lebensqualität“ und „orale Mukositis“	29
Abbildung 3	Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Kosten“ und „orale Mukositis“	33

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung der oralen Mukositis nach WHO und NCI-CTC Version 4.0	6
Tabelle 2	Mukotoxische Chemotherapeutika in der Onkologie	7
Tabelle 3	Therapieabhängige Lokalisationen der Mukosaveränderungen	11
Tabelle 4	Evidenzlevel für Präventions- bzw. Therapiemaßnahmen der oralen Mukositis	17
Tabelle 5	Systematische Literatursuche zur Epidemiologie der oralen Mukositis	24
Tabelle 6	Häufigkeiten der oralen Mukositis (Quellen 1-11)	26
Tabelle 7	Häufigkeiten der oralen Mukositis (Quellen 12-17)	27
Tabelle 8	Systematische Literatursuche zur Lebensqualität bei Patienten mit oraler Mukositis	28
Tabelle 9	Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität bei oraler Mukositis	30
Tabelle 10	Lebensqualitätserhebung der oralen Mukositis	31
Tabelle 11	Systematische Literatursuche zu den Kosten der oralen Mukositis	32
Tabelle 12	Kosten der oralen Mukositis	35
Tabelle 13	Mittlere direkte Kosten und Mehrkosten für orale Mukositis/ Pharyngitis bei HNC/NSCLC-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne orale Mukositis	36
Tabelle 14	Ein- und Ausschlusskriterien	37
Tabelle 15	Quellen für die Erhebung der klinischen Daten	41
Tabelle 16	Demographie und Risikofaktoren (statistische Auswertung)	44
Tabelle 17	Demographie und Risikofaktoren (Einzelfalldarstellung Patient 1-8)	45
Tabelle 18	Demographie und Risikofaktoren (Einzelfalldarstellung Patient 9-15)	46
Tabelle 19	Klinische Charakteristika (statistische Auswertung)	47
Tabelle 20	Klinische Charakteristika (Einzelfalldarstellung)	48
Tabelle 21	Chemotherapie (Einzelfalldarstellung)	50
Tabelle 22	Daten zur oralen Mukositis (Einzelfalldarstellung Patient 1-5)	53
Tabelle 23	Daten zur oralen Mukositis (Einzelfalldarstellung Patient 6-9)	54

Tabelle 24	Daten zur oralen Mukositis (Einzelfalldarstellung Patient 10-15)	55
Tabelle 25	Komplikationen (Einzelfalldarstellung)	57
Tabelle 26	Prophylaxe und Therapie von Infektionen (Einzelfalldarstellung)	59
Tabelle 27	Fragebogen zum pflegerischen Zeitaufwand bei oraler Mukositis - Unterpunkt: Ausbildung	60
Tabelle 28	Fragebogen zum pflegerischen Zeitaufwand bei oraler Mukositis - Unterpunkt: Pflegeaufwand	62

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AC</b>	Therapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid
<b>AITL</b>	Autoimmunoblastisches T-Zell Lymphom
<b>ALL</b>	Akute lymphatische Leukämie
<b>AP-1</b>	Aktivierendes Protein-1
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASCT</b>	Autologe Stammzell-Transplantation
<b>ASO</b>	Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie
<b>BAVC</b>	BCNU, Amsacrin, VP-16 (Etoposid) und Cytarabin
<b>BCNU</b>	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
<b>BCoG</b>	Bacitracin, Cotrimazol, Gentamicin
<b>BEAM</b>	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>Bu</b>	Busulfan
<b>Ca</b>	Karzinom
<b>CAF</b>	Therapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, 5-FU
<b>CMV</b>	Cytomegalie-Virus
<b>CRT</b>	Chemoradiotherapie
<b>CT</b>	Chemotherapie
<b>CTC</b>	Common Toxicity Criteria
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria of Adverse Events
<b>CUP</b>	Cancer of unknown primary
<b>Cy</b>	Cyclophosphamid
<b>DBIS</b>	Datenbank-Infosystem
<b>DD</b>	Differentialdiagnose
<b>DEGRO</b>	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure



<b>EBV</b>	Epstein-Barr-Virus
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EORTC QLQ-C30</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer QOL-Questionnaire
<b>EQ-5D</b>	Euro-QOL-5 Dimensions
<b>ECS-QOL</b>	Esophagus Cancer Subscale-Quality of Life
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACIT-F</b>	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
<b>FACT-G</b>	Functional Assessment of Chronic Cancer Therapy-General
<b>FACT-HN</b>	Functional Assessment of Chronic Cancer Therapy-Head and Neck
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FGF</b>	Fibroblast-Growth-Factor
<b>FUO</b>	Fever of Unknown Origin
<b>GC-SF</b>	Granulocyte-Colony-Stimulating Factor
<b>gtt</b>	Guttae (Tropfen)
<b>Gy</b>	Gray
<b>HCT</b>	Hämatologische Zelltransplantation
<b>HHV6</b>	Humanes Herpesvirus 6
<b>HNC</b>	Head and Neck Cancer
<b>Hochdosis-CT</b>	Hochdosis-Chemotherapie
<b>HRQoL</b>	Health Related Quality of Life
<b>HSCT</b>	Haematological Stem-Cell Transplantation
<b>HSV</b>	Herspes-Simplex-Virus
<b>HTA</b>	Health Technology Assessment
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleukin-1 beta
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ISOO</b>	International Society of oral Oncology

<b>KAS</b>	Klinisches Arbeitsplatzsystem
<b>KGF</b>	Keratinocyte-Growth Factor
<b>LLL-Therapie</b>	Low-Level-Laser-Therapie
<b>MASCC</b>	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
<b>MQOL-CA</b>	Multidimensional Quality of Life Scale, Cancer Version
<b>MTHFR</b>	Methyltetrahydrofolat-Reduktase
<b>MM</b>	Multiple Myelom
<b>MMPs</b>	Metalloproteasen
<b>MSH</b>	Mundschleimhaut
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Nuclear factor-Kappa B
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCI-CTC</b>	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidales Antirheumatikum
<b>NSH</b>	Nasenschleimhaut
<b>OL</b>	Oberlappen
<b>OM</b>	Orale Mukositis
<b>OMDQ</b>	Oral Mucositis Daily Questionnaire
<b>OMQoL</b>	Oropharyngeal Mucositis-specific Quality of Life measure
<b>OMWQ-HN</b>	Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck
<b>PCA</b>	Patient Controlled Analgesia
<b>PEG</b>	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
<b>POMS</b>	Profile of Mood States
<b>PSS-HN</b>	Performance Status Scale for Head and Neck
<b>PTA</b>	Polymyxin, Tobramycin, Amphotericin B
<b>QOL</b>	Quality of Life
<b>RHW</b>	Rachenhinterwand

<b>RKI</b>	Robert-Koch-Institut
<b>ROS</b>	reactive oxygen species
<b>RT</b>	Radiotherapie
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SF-36</b>	Short-Form-36
<b>TBI</b>	Total Body Irradiation
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor alpha
<b>TPF</b>	Therapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU
<b>TPN</b>	Total Parenteral Nutrition
<b>TSC</b>	Trial Specific Check-List
<b>VZV</b>	Varizeller-Zoster-Virus
<b>WHO</b>	World-Health-Organization
<b>ZVK</b>	Zentraler Venenkatheter
<b>5-FU</b>	5-Floururacil



# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung in die Problemstellung

Die demographische Entwicklung in Deutschland zeigt, dass die durchschnittliche Lebenserwartung der Bevölkerung steigt. Das erhöhte Lebensalter geht mit Veränderungen der Morbidität einher, folglich ist eine höhere Inzidenz onkologischer Erkrankungen zu verzeichnen. Die deutsche Krebshilfe gibt für Deutschland im Jahr 2013 eine Inzidenz der Krebserkrankungen von 490.000/Jahr an und rechnet mit einer Zunahme von 30% bis 2050 (Deutsche Krebshilfe e. V., 2013).

Das allgemeine Ziel der Therapien onkologischer Patienten ist die Tumorremission und das Überleben der Patienten. Um dieses Ziel zu optimieren, wurden in den letzten Jahren intensivere Therapieregime mit zytotoxischer Wirkung entwickelt (Russo et al., 2008; Blijlevens et al., 2009). Diese Therapien induzieren nicht nur die Zerstörung des Tumorgewebes, sondern beschädigen auch sich schnell teilende Zellen, wie z. B. die der Schleimhäute. Dies führt zu unerwünschten Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit, Haarausfall und Schleimhautproblemen), die eine Prophylaxe und teilweise eine Behandlung notwendig machen.

Eine häufige Nebenwirkung onkologischer Therapien, sowohl bei Chemo- als auch bei Strahlentherapien, ist die orale Mukositis. Sie ist eine Entzündung der Mundschleimhaut, welche in ihrer Schwere von leichten, mit Rötungen und Schwellungen, bis hin zu schweren Ausprägungen mit Schleimhautulzerationen reicht. Folglich ist die orale Mukositis mit unangenehmen Symptomen und möglichen Komplikationen assoziiert.

Diese Komplikationen der oralen Mukositis sind beispielsweise ein erhöhtes Infektionsrisiko, Fieber und orale Blutungen (Elting et al., 2003). Scully et al. beschreiben besonders unter Neutropenie die Gefahr der Entstehung einer Bakteriämie, Fungämie und Sepsis (Scully et al., 2006). Schmerzen und Dysphagien führen zu Ernährungsproblemen, worauf ein Gewichtsverlust folgen kann, der den Allgemeinzustand des Patienten weiter reduziert (Elting et al., 2007a).

Symptome und Folgen der oralen Mukositis können eine große Belastung für den Patienten darstellen. Auch der Therapieerfolg der Krebserkrankung kann gefährdet

werden, da die Auswirkungen der oralen Mukositis nicht selten zu Dosisreduktionen des angewandten Therapieregimes und zu Therapieverzögerungen führen (Murphy, 2007).

Diese Erschwernisse erhöhen die Pflegebedürftigkeit der Patienten und wirken sich negativ auf deren Lebensqualität aus.

Es kommt nicht nur zu einer klinischen Belastung durch die orale Mukositis, sondern es resultiert auch eine ökonomische Belastung. Sowohl die Prophylaxe, als auch der Therapiebedarf der oralen Mukositis, bringen einen erhöhten Ressourcenverbrauch mit sich. Es wird zum Beispiel eine intensivierte Antibiotikaphylaxe und -therapie notwendig, um Infektionen zu vermeiden bzw. zu behandeln. Die Ernährung der Patienten muss sichergestellt und Schmerzen müssen bekämpft werden. Insgesamt ist durch die orale Mukositis eine verlängerte Hospitalisierungsdauer zu verzeichnen (Elting et al., 2003).

Der bestmögliche Einsatz der vorhandenen Ressourcen durch verbesserte Prophylaxemaßnahmen und gute Pflege führt zur Reduktion des Schweregrads der oralen Mukositis und senkt somit die Kosten (Elting et al., 2003; Elting et al. 2007).

Zum Thema „Burden of Disease“ der oralen Mukositis findet sich in der deutschen Literatur bisher wenig und die Kosten, die mit diesem Krankheitsbild verbunden sind, werden in deutschen Arbeiten selten erhoben.

Die Arbeit untergliedert sich in drei Teile. Der erste Teil befasst sich mit der klinischen Darstellung der oralen Mukositis. Der zweite Teil beschreibt eine strukturierte Literaturrecherche und -analyse zur Krankheitslast der oralen Mukositis. Diese Analyse ist komplementär zum empirischen dritten Teil, in dem monozentrisch retrospektiv Daten einer selektiven Patientengruppe erhoben wurden.

## **1.2. Klinische Darstellung der oralen Mukositis**

### **1.2.1 Definition der Mukositis**

Mukositis ist die Bezeichnung für eine entzündliche Reaktion, welche durch die Schädigung der Schleimhaut infolge onkologischer Therapien, wie Chemo- und/oder Strahlentherapien ausgelöst wird (Bhatt et al., 2010; Wong et al., 2006). Sie ist eine häufige akute Nebenwirkung, die sich zunächst durch Erytheme, Ödeme und Desquamation der Mukosa, sowie durch Ulzerationen auszeichnet (Napeñas et al., 2007). Die Schädigung kann sich dabei im gesamten Verdauungstrakt vom Oropharynx bis zum Anus entwickeln. Man unterteilt sie, aufgrund von anatomischen und funktionellen Eigenschaften, in die orale und die gastrointestinale Mukositis (Niscola et al., 2007).

### **1.2.2 Pathophysiologie**

Für die Pathogenese der Mukositis wurde lange angenommen, dass es sich um eine Zerstörung des Mukosaepithels handelt, welche durch zytotoxische Einwirkung bei Chemo- und Strahlentherapien auftritt. Es wurde postuliert, dass sich die schnell teilenden Zellen des Basalepithels nicht zeitig regenerieren, es zu Atrophien kommt und infolgedessen Ulzerationen entstehen. Zudem nahm man an, dass Verletzungen und orale Mikroorganismen die Mukositisentstehung begünstigen (Sonis, 2004b, 2011).

Weitere Erforschung der Entstehung der Mukositis brachte die Erkenntnis, dass es sich nicht um einen alleinigen Epithelschaden handelt, sondern ein Komplex an biologischen Reaktionen stattfindet, der die gesamte Mukosa betrifft und teilweise in der Submukosa abläuft (D'Hont et al., 2006).

Sonis et al. entwarfen ein Fünf-Phasen-Modell, das die Entstehung der Mukositis beschreibt. Es bietet eine Grundlage für die weitere Erforschung der Mukositis und die Entwicklung potentieller Therapiemöglichkeiten (Sonis, 2011).

Dabei werden folgende fünf Phasen unterschieden (Sonis, 2004b):

- Initiation
- primäre Zerstörungsantwort-Erzeugung von Botenstoffen
- Signalverstärkung
- Ulzeration
- Heilung

Bei fraktionierter Gabe kleiner Strahlendosen ist eine Überschneidung der einzelnen Phasen möglich (Sonis, 2004b).

### *Initiation*

In dieser ersten Phase kommt es unmittelbar nach der Applikation der Chemo- oder Strahlentherapie zu Schädigungen der DNA sowie zu einer direkten Zellschädigung (Scully et al., 2006). Gleichzeitig entstehen reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die die Zellen, das Gewebe und die Blutgefäße schädigen. Diese ROS kombiniert mit oxidativem Stress triggern die Prozesse der nun folgenden Phasen (Silverman, 2007).

### *Primäre Zerstörungsantwort - Erzeugung von Botenstoffen*

Die während der Initiation erzeugten ROS- und DNA-Schäden aktivieren Transkriptionsfaktoren, wie zum Beispiel p53 und den nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Daraufhin wird eine bestimmte Reihe von Genen vermehrt aktiviert und exprimiert, mit der Folge, dass proinflammatorische Zytokine, beispielsweise Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), aber auch Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) vermehrt produziert werden. Durch die gleichzeitige Aktivierung von Enzymen, wie Ceramid-Synthase und Sphingomyelinase, wird die Apoptose der submukösen Endothelzellen und Fibroblasten induziert. Die Zerstörung der Fibroblasten veranlasst die Freisetzung von aktivierendem Protein-1 (AP-1), welches die Sekretion von Metalloproteasen (MMPs) veranlasst (D'Hont et al., 2006; Sonis, 2004b). Die oben genannten Mediatoren führen zur Apoptose des Basalepithels. Trotz der intensiven Aktivität in dieser Phase erscheint die Mukosa in dieser Phase nicht verändert (Sonis, 2011).

### *Signalverstärkung*

Durch die Signalverstärkung wird das Epithel weiter zerstört und eine Heilung ist nicht mehr möglich (D'Hont et al., 2006). Die in den vorherigen Phasen aktivierten, zellschädigenden Signalwege, werden durch eine positive Feedback-Schleife verstärkt. So sorgt beispielsweise TNF- $\alpha$  für eine Stimulation des NF- $\kappa$ B und hält seine apoptotische Wirkung aufrecht. Die in der vorherigen Phase produzierten Zytokine können die MMPs stimulieren und es folgt eine weitere Zerstörung des Gewebes, das nicht mehr proliferieren kann. Die genannten Veränderungen bilden die Grundlage für die Entstehung von Ulzerationen (D'Hont et al., 2006; Sonis, 2011).



### *Ulzeration*

Die entstehenden Ulzerationen penetrieren bis in die Submukosa und die orale Mukositis wird klinisch sichtbar. Diese Phase ist für die Patienten schmerzhaft und geht mit Funktionsverlusten einher. Da die Erosionen mit fibrinösen Exsudaten, sogenannten Pseudomembranen, belegt sind, bietet sich ein geeigneter Nährboden für Bakterien und Mikroorganismen. Die Entwicklung der oralen Mukositis wird durch Zellwandproteine der Bakterien weiter gefördert. Diese penetrieren die geschädigte Mukosa und stimulieren das Einwandern von Makrophagen. Es kommt zu weiteren positiven Feedback-Schleifen mit vermehrter Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, welche die Basalmembran zusätzlich schädigen (D'Hont et al., 2006; Scully et al., 2006; Sonis, 2004b, 2011).

### *Heilung*

Diese letzte Phase ist ein dynamischer Prozess, der mit dem Ende der Chemo- und/oder Strahlentherapie einsetzt. Die extrazelluläre Matrix signalisiert dem Mukosaepithel, vom Rand der Ulzerationen ausgehend, zu migrieren, sich zu differenzieren und zu proliferieren (D'Hont et al., 2006; Scully et al., 2006).

## **1.2.3 Einteilung der oralen Mukositis**

Derzeit existieren verschiedene Beurteilungsskalen, anhand derer man die orale Mukositis in unterschiedliche Schweregrade einteilen kann.

Eine einheitliche Klassifizierung konnte sich bisher nicht durchsetzen. Die bekanntesten Einteilungen sind die nach der WHO und dem National Cancer Institute (NCI) (Scully et al., 2006). Diese werden in den meisten Studien (ca. 81%) verwendet (Sonis et al., 2004a).

Die WHO-Einteilung setzt sich aus drei Komponenten zusammen. Einer subjektiven Beurteilung des Wundheitsgefühls und der Schmerzen, einer objektiven Einteilung nach dem Vorhandensein von Erythemen und Ulzerationen und einem funktionellen Aspekt, der die Fähigkeit der Nahrungsaufnahme beurteilt: fest, flüssig oder überhaupt nicht möglich. Bei dieser Einteilung wird die Größe oder die Lokalisation der Ulzerationen nicht berücksichtigt. Sobald Ulzerationen sichtbar sind, spricht man von WHO-Grad 2.

Die Einteilung nach den National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) wird meist durch onkologische Forschungsgruppen angewandt (Sonis et al., 2004a). Auch hier wird bei der Beurteilung der oralen Mukositis nach klinischen und funktionellen Aspekten differenziert (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Einteilung der oralen Mukositis nach WHO und NCI-CTC Version 4.0

	WHO	NCI-CTC Version 4.0
<b>Grad 0</b>	Keine OM	-
<b>Grad 1</b>	Erythem und Wundheitsgefühl	keine OM oder mildere Symptome; kein therapeutisches Eingreifen
<b>Grad 2</b>	Ulzerationen; feste Nahrungsaufnahme möglich	mäßige Schmerzen; stört die Nahrungsaufnahme nicht, angepasste Kost indiziert
<b>Grad 3</b>	Ulzerationen; flüssige Nahrungsaufnahme nötig aufgrund der OM	starke Schmerzen; stört die Nahrungsaufnahme
<b>Grad 4</b>	Ulzerationen; keine Nahrungsaufnahme möglich aufgrund der OM	lebensbedrohliche Konsequenzen; dringend therapeutisches Eingreifen nötig
<b>Grad 5</b>	-	Tod

OM = orale Mukositis; Tabelle erstellt aus den Informationen der Publikation von Peterson et al. (D. E. Peterson et al., 2011).

#### 1.2.4 Risikofaktoren der oralen Mukositis

Für die Erforschung geeigneter Präventions- und Therapieansätze für die orale Mukositis ist die Kenntnis der Risikofaktoren von Bedeutung. Im Folgenden wird auf Behandlungs- und Patientenassoziierte Risikofaktoren eingegangen.

##### *Behandlungsassoziierte Risikofaktoren*

Risikofaktoren, die von der Behandlung ausgehen, sind die Modalität (Strahlentherapie, Chemotherapie oder Kombinationstherapie), die Intensität oder die Darreichungsform der Therapie (im Bolus oder als Dauerinfusion) (D. E. Peterson et al., 2011). Besonders die Strahlentherapie geht mit einem erhöhten Risiko für eine orale Mukositis einher. Bei einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie, bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom, besteht ein signifikant erhöhtes Risiko von 98% vs. 85% bei alleiniger Strahlentherapie (Elting et al., 2007a). Zusätzlich spielt die Lokalisation der Bestrahlung eine Rolle. Beispielsweise kommt es bei einer Standard-Chemo-Strahlentherapie im Mundbereich mit einer Strahlenintensität von 30 Gy (Gray) in 100% der Fälle zu einer oralen Mukositis (Sonis, 2011).

Bestimmte chemotherapeutische Substanzen verursachen ein vermehrtes Auftreten und einen höheren Schweregrad der oralen Mukositis. Antimetabolite wie 5-FU (5-

Floururacil) oder Methotrexat, Taxane, aber auch Alkylantien wie Melphalan oder Busulfan haben ein erhöhtes mukotoxisches Potential (Barasch et al., 2003; D'Hont et al., 2006) (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Mukotoxische Chemotherapeutika in der Onkologie

Antimetabolite	Alkylantien	Antibiotika	Alkaloide	Taxane
Cytarabin	Busufan	Actinomycin	Vinblastin	Docetaxel
	Chlorambucil	Bleomycin	Vincristin	Paclitaxel
Floxuridin	Cisplatin	Daunorubicin	Vindesin	
Methotrexat	Cyclophosphamid	Doxorubicin		
Thioguanin	Melphalan	Mitoxantron		
5-FU	Procarbazin	Plicamycin		

Tabelle modifiziert nach den Tabellen aus Köstler et al. und Naidu et al. (Köstler et al., 2001; Naidu et al., 2004).

### *Patientenassoziierte Risikofaktoren*

Bei den patientenassoziierten Risikofaktoren gibt es einige, deren Relevanz noch weiterer Klärung bedarf, da die Datenlage bisher keine eindeutigen Ergebnisse liefert.

Dazu gehören das Alter, der Ernährungsstatus, der Karnofsky-Index, die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht, genetische Prädispositionen, der Konsum von Alkohol und Tabak, die Art der onkologischen Erkrankung und deren Stadium sowie die Leukozytenzahl. Aber auch die Mundhygiene, der Zahnstatus, die orale Mikroflora und vorbestehende Verletzungen und Entzündungen der Mundhöhle werden als Risikofaktoren diskutiert (Barasch et al., 2003; D'Hont et al., 2006; Murphy, 2007; Strobel et al., 2007).

Die orale Mukositis tritt im Kindesalter vermehrt auf, wobei der vermehrte Zellumsatz eine Rolle spielen könnte. Außerdem erhöht sich das Risiko für eine schwere Mukositis im Alter. Bei Patienten über 50 Jahren begünstigt der erhöhte Zelluntergang, sowie die verminderte Anzahl der Mukosastammzellen die Entwicklung der oralen Mukositis (Balducci et al., 2000; D'Hont et al., 2006).

In einer Studie zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der Toxizität von 5-Floururacil bei der Behandlung von kolorektalen Karzinomen wurde eine erhöhte Toxizität bei Frauen im Vergleich zu Männern festgestellt. Eine orale Mukositis mit Schweregraden  $\geq 2$  erlitten 28% der Frauen und nur 19% der Männer. (Chansky et al., 2005).

Eine Studie zum Aspekt der genetischen Prädisposition untersuchte die 5,10-Methyltetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), da eine unterschiedliche Sensitivität auf die Behandlung mit Methotrexat vermutet wurde. Verschiedene Genotyp-Varianten wiesen unterschiedliche Enzymaktivitäten auf. Die Variante CT wies eine Aktivität von 60% auf, die Variante TT nur 30%. Bei der Genotyp-Variante MTHFR-TT zeigte sich eine erhöhte Toxizität. Dies äußerte sich in einer verzögerten Regeneration der Leukozytenzahl und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer oralen Mukositis (Ulrich et al., 2001).

### **1.2.5 Symptome der oralen Mukositis**

In diesem Kapitel wird der Einfluss von Schmerzen, Xerostomie, Dysgeusie und Dysphagie, den typischen Symptomen der oralen Mukositis, aufgezeigt.

#### *Schmerzen*

Ulzera und Schleimhautinfektionen im Rahmen einer oralen Mukositis führen zu Inflammation und Ödemen, welche Schmerzen auslösen (Wong et al., 2006). Bei der Strahlentherapie für Kopf- und Hals-Karzinome kommt das Mukositis-assoziierte Schmerzsyndrom zu 100% vor. Bei Patienten, die mit Chemotherapie behandelt werden, liegt eine Inzidenz von 40-70% vor (Niscola et al., 2007). Initial kann der Schmerzcharakter als brennend bezeichnet werden, in späteren Stadien kommt es zu starken Schmerzen, die ein Patient einer Studie von Wong et al. als „razor blades cutting up your insides“ beschrieb (Wong et al., 2006). Die Schmerzen der oralen Mukositis lassen sich verschiedenen Schmerztypen zuteilen. Häufig zeigt sich ein, über C-Fasern vermittelter, nozizeptiver Schmerz. Weiter treten über A- $\delta$ -Fasern vermittelte neuropathische Schmerzen auf. Der nozizeptive Schmerz reagiert sensibel auf Opioide, wohingegen beim neuropathischen Schmerz Analgetika unsensibel sind (Niscola et al., 2007).

#### *Xerostomie*

Die Xerostomie beschreibt eine Mundtrockenheit. Klinisch äußert sie sich durch eine allgemeine Trockenheit, ergänzt durch ein wundes und brennendes Gefühl der Zunge, Veränderungen der Zungenoberfläche, Fissuren der Mundwinkel, aufgesprungene Lippen, sowie Problemen beim Tragen von Zahnprothesen (Brown et al., 2004). Die orale Mukosa kann sich als blass, atrophisch oder hyperäm zeigen (Vissink et al., 2003). Bei onkologischen Patienten besteht für die Xerostomie eine Prävalenz von 29-

77% (Brown et al., 2004). Besonders bei der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich werden die Speicheldrüsen geschädigt und es kommt im Bereich des azinären Epithels zu progressiven Degenerationen und einer interstitiellen Fibrose (Vissink et al., 2003). Der Speichelfluss ist reduziert, wodurch das Kauen, Schlucken und Sprechen erschwert ist. Die Entwicklung von Karies wird gefördert und die Geschmackswahrnehmung reduziert (Brown et al., 2004; Vissink et al., 2003). Durch die Hypofunktion der Speicheldrüse verändert sich die qualitative Zusammensetzung des Speichels und die Zusammensetzung seiner antimikrobiellen Wirkstoffe ist verändert, sodass die Funktion des Speichels, die Mundhöhle zu ummanteln, zu reinigen und zu schützen, herabgesetzt ist (Brown et al., 2004; Vissink et al., 2003). In einer Studie von Cheng et al. berichteten 72% der Patienten mit Karzinom im Kopf-Hals-Bereich, die mit Chemo- und Strahlentherapie behandelt wurden, von einem trockenen Mund (Cheng, 2007b).

### *Dysgeusie*

Die Dysgeusie bezeichnet Geschmacksstörungen. Bei Patienten, die mit Chemotherapie, Strahlentherapie oder der Kombination behandelt werden, beträgt die Prävalenz der Dysgeusie 56-76%. Circa 15% der Patienten nehmen nach Ende der Behandlung Geschmacksveränderungen wahr. Zur Entstehung der Dysgeusie bei oraler Mukositis wird angenommen, dass durch die Schädigung der epithelialen Mukosa die Oberfläche der Geschmackszellen und die Mikrovilli zerstört werden (Mosel et al., 2011; Shih et al., 2003). Dabei reagieren die Geschmacksknospen besonders sensibel auf Bestrahlung. Bei einer kumulativen Dosis von 1000-2000 Gy kommt es zur Dysgeusie (Shih et al., 2003). Ferner ist die Xerostomie beim Geschmacksverlust von Bedeutung (Vissink et al., 2003), da durch verminderten Speichelfluss die Geschmacksstoffe der Nahrung nicht genügend gelöst vorliegen. Häufig werden von betroffenen Patienten Differenzierungsschwierigkeiten zwischen süß und salzig beschrieben und es besteht die Tendenz zur bitteren Geschmackswahrnehmung. Es kommt zur Meidung von Lebensmitteln sowie zum Appetitverlust. Dies führt zu verminderter oraler Nahrungszufuhr, Dehydratation und Gewichtsverlust. Die Zellerneuerung wird durch Proteinentzug oder kalorische Unterernährung weiter gehemmt und die Heilung verzögert (Shih et al., 2003).

### *Dysphagie und Mangelernährung*

Im Rahmen der oralen Mukositis sind sowohl Schmerzen, als auch Xerostomie für die Entstehung von Schluckstörungen (Dysphagie) verantwortlich. Durch Dysphagie in Kombination mit Dysgeusie und Xerostomie wird die orale Nahrungszufuhr schwer bis unmöglich, sodass es zu Dehydratation, Malnutrition und Gewichtsverlust kommt. In einer Studie von Cheng et al. wurde in 57% der Fälle Gewichtsverlust und in 40% Dysphagie dokumentiert (Cheng, 2007b). In einer Studie von Rose-Ped et al. wurde bei Kopf-Hals-Karzinom-Patienten 88% Dysphagie und 83% Gewichtsverlust festgestellt. Dies hatte bei 29% die Anlage einer Magensonde zur Folge (Rose-Ped et al., 2002). In einer weiteren Studie über Patienten mit Larynx-Karzinomen, die strahlentherapeutisch behandelt wurden, wurde nach zwei Wochen Therapie bei 25% der Patienten eine Mukositis und bei 18% eine Dysphagie detektiert. Acht Wochen nach der Therapie wurde bei 44% der Patienten eine Mangelernährung festgestellt. Durchschnittlich verzeichneten diese Patienten einen Gewichtsverlust von 7,5kg und 15% der Patienten verloren während der Strahlentherapie mehr als 10% an Gewicht (Vissink et al., 2003). Aufgrund des Gewichtsverlustes und der damit verbundenen Mangelernährung wird bei 20-30% der Patienten eine künstliche Ernährung notwendig (Vissink et al., 2003). Dazu wird entweder eine Magensonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) angewendet. In einer Studie von Vera-Llonch et al. wurde bei Patienten mit oraler Mukositis je nach Schweregrad in 7,2% -19,7% der Fälle eine Magensonde angelegt (Vera-Llonch et al., 2006).

### **1.2.6 Klinischer Verlauf**

Die klinischen Symptome der oralen Mukositis entwickeln sich in den ersten zwei Wochen nach Therapiebeginn (Harris, 2006; Napeñas et al., 2007). Erste klinische Symptome, wie Erytheme, Brennen im Mund und Überempfindlichkeit auf heiße und scharfe Speisen (Brown et al., 2004; Scully et al., 2006), entstehen meist zum Ende der ersten Woche nach Therapiebeginn (Scully et al., 2006; Sonis, 2011). Im Bereich der Erytheme kommt es zu Verletzungen der Mukosa und Entzündungen. Es folgen Schmerzen und teilweise orale Blutungen. Ab Ende der zweiten Woche entstehen Ulzerationen, zunächst lokal und klein und später konfluierend (Harris, 2006). Die pathologischen Veränderungen der Mukosa sind abhängig von der Therapiemodalität lokalisiert und werden in Tabelle 3 dargestellt. Ferner bilden sich auf den ulzerierten Bereichen weißliche Pseudomembranen (Fibrinexsudate und abgestorbene Zellen)

(Scardina et al., 2010). Ebenso macht sich ab der zweiten Woche eine verminderte Speichelsekretion bemerkbar und etwa in der vierten Woche kommen leichte Schluckstörungen hinzu, wobei die normale Nahrungsaufnahme weiterhin möglich ist (Wong et al., 2006).

In der Regel ist die orale Mukositis selbstlimitierend (Chan et al., 2005), jedoch zeichnen sich Unterschiede zwischen Chemotherapie-induzierter und Strahlentherapie-induzierter oraler Mukositis ab. Die Chemotherapie-induzierte Mukositis dauert zwischen 3 und 14 Tagen (Georgiou et al., 2012; Niscola et al., 2007), wohingegen die orale Mukositis bei Strahlentherapie 3 bis 12 Wochen andauern kann (Georgiou et al., 2012). Nach Therapieende können Ulzerationen noch 2 bis 4 Wochen bestehen (Scully et al., 2006).

Tab. 3: Therapieabhängige Lokalisationen der Mukosaveränderungen

<b>Chemotherapie</b>	<b>Strahlentherapie</b>
• bewegliche Mukosa	• alle strahlenzugänglichen Areale
• Wange	• selten: dorsale Zunge
• ventrale und laterale Zunge	• selten: Gingiva
• Mundboden	• selten: harter Gaumen
• weicher Gaumen	

Eigene Darstellung nach Harris et al., Scully et al. und Sonis et al. (Harris, 2006; Scully et al., 2006; Sonis, 2011).

### 1.2.7 Sekundäre Komplikationen der oralen Mukositis

#### *Infektionen*

Orale Mukositis in Kombination mit qualitativen und quantitativen Veränderungen des Speichels können Infektionen begünstigen. Der niedrige pH-Wert und der Mangel an Immunproteinen führen zu einer erhöhten Anzahl an Bakterien (Shih et al., 2003). Die Schädigung der Mukosa, besonders bei Ulzerationen, hebt die natürliche Barriere gegenüber Mikroorganismen auf und dient als Eintrittspforte für systemische Infektionen (Khan et al., 2001; Shih et al., 2003). Zusätzlich ist die Neutropenie ein Risikofaktor für die Entstehung von Infektionen bei oraler Mukositis. Sinken die neutrophilen Granulozyten unter  $1000/\text{mm}^3$  steigt die Inzidenz und der Schweregrad von Infektionen (Brown et al., 2004).

#### *Bakterien*

Facchini et al. untersuchten bei Patienten mit Konditionierung von reduzierter Intensität bei allogener hämatologischer Stammzelltransplantation Risikofaktoren für die

Entstehung von bakteriellen Infektionen. Zum einen wurde die febrile Neutropenie in den ersten fünf Tagen, zum anderen die orale Mukositis (NCI-CTC Grad 3-4) in den ersten zehn Tagen nach Transplantation untersucht. Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation entwickelten 67% mit einem bzw. 92% mit beiden Risikofaktoren eine bakterielle Infektion (Facchini et al., 2012). In der Mundhöhle zeichnet sich der bakterielle Befall an der Mukosa, den Zähnen und der Gingiva ab, wobei eine starke Ausprägung bis hin zur nekrotisierenden, ulzerierenden Gingivitis führen kann (Shih et al., 2003). Systemische Infektionen, die zur Sepsis führen, sind bei onkologischen Patienten in 25-64% der Fälle ausgelöst durch *Proteus mirabilis* und *Proteus vulgaris* (Panghal et al., 2012).

Zunehmend gewinnen auch grampositive Erreger an Bedeutung, darunter *Staphylokokkus aureus* und *Staphylokokkus epidermidis* (Shih et al., 2003). Ebenso kann die Sepsis Komplikationen, wie beispielsweise eine Endokarditis oder das Lemierre-Syndrom (postanginöse Sepsis, die meistens durch bakterielle Infektionen im oropharyngalem Raum entsteht und charakteristischerweise mit einer Thrombophlebitis und septischen Embolien einhergeht) mit sich bringen (Mosel et al., 2011). Häufige isolierte Erreger in Zusammenhang mit der oralen Mukositis sind die gram-negativen Bakterien *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (Panghal et al., 2012) und *Streptokokkus viridans* (Khan et al., 2001).

### *Pilze*

Ein Review von Lalla et al. erfasste die Prävalenz von klinischen oralen Pilzinfektionen für alle onkologischen Behandlungen. Es zeigte sich eine Prävalenz von 7,5% vor Behandlungsbeginn, 39,1% während und 32,6% nach Ende der Behandlung. Im Vergleich Radiotherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen vs. Chemotherapie wurden ähnliche Prävalenzen (37,4% vs. 38%) festgestellt. Die Untersuchung der oralen Kolonisation mit Pilzen während onkologischer Therapien ergab eine Prävalenz von ca. 70% (Lalla et al., 2010). Häufige Erreger von Pilzinfektionen sind *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* (Brown et al., 2004; Panghal et al., 2012). *Candida albicans* kann, bedingt durch Ulzerationen im Rahmen der oralen Mukositis, lokale und systemische Infektionen hervorrufen (Brown et al., 2004). Des Weiteren entsteht durch eine länger andauernde Antibiotikagabe ein günstiges Milieu für Pilze (Brown et al., 2004). Das Risiko für die Entwicklung einer Sepsis besteht besonders bei *Candida tropicalis* Infektionen (Lalla et al., 2008).



### *Viren*

Onkologische Therapien sind häufig mit viralen Infektionen assoziiert. Das Cytomegalie-Virus (CMV), das Epstein-Barr-Virus (EBV) und das Varizella-Zoster-Virus (VZV) werden beschrieben. Der häufigste Erreger ist das Herpes-simplex-Virus (HSV) (Mosel et al., 2011). Es wird durch onkologische Therapien reaktiviert und steht in Zusammenhang mit deren Dosisintensität. Oft ist es schwer zwischen einer oralen Mukositis und einer HSV-Infektion zu differenzieren, da die typischen Herpesbläschen fehlen können (Khan et al., 2001). In circa einem Drittel der Patienten, auch bei Patienten ohne orale Ulzerationen, werden HSV-Erreger nachgewiesen (Mosel et al., 2011).

### *Blutungen*

Kim et al. konnten bei Chemotherapie-Patienten mit soliden Tumoren in 15% orale Blutungen feststellen (J. W. Kim et al., 2012). Diese können bereits durch banale Traumata ausgelöst werden, wie z.B. durch das Putzen der Zähne. Hierbei können die Pseudomembranen von den Ulzerationen gelöst werden und orale Blutungen induzieren (Scardina et al., 2010). Diese können oft mit Fibrinkleber oder hämostatischen Gelatine-Schwämmchen gestillt werden (Lalla et al., 2008).

## **1.2.8 Prävention der oralen Mukositis**

Für die allgemeine Mundhygiene variieren die Studienergebnisse stark, allerdings ist die Relevanz einer gesunden und intakten oralen Schleimhaut grundlegend anerkannt. Schon 2004 wurden orale Pflegeprotokolle als Leitlinie empfohlen (Evidenzgrad III,B) (Rubenstein et al., 2004). Dabei ist die Schulung der Patienten eine wichtige Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Pflegeprotokolle. 2007 empfahlen Keefe et al. einen interdisziplinären Ansatz in der Entwicklung der oralen Pflegeprotokolle durch die Zusammenarbeit von Pflegepersonal, Ärzten, Zahnärzten, Pharmazeuten und Ernährungsberatern (Keefe et al., 2007). Wichtige Aspekte von oralen Pflegeprotokollen sind im Folgenden zusammengetragen:

- mindestens zwei Mal täglich mit einer weichen Zahnbürste die Zähne putzen
- mindestens einmal täglich Zahnseide benutzen
- mehrmals täglich milde Mundspülungen (NaCl-Lösung und/oder Bicarbonatlösung) anwenden
- scharfe Speisen, Alkohol und Tabak vermeiden

- mehrmals täglich Lippenpflege auftragen
- vor, während und nach der Behandlung peridontale und dentale Evaluierung
- bei Bedarf zahnärztlicher Eingriffe, diese mindestens 3 Wochen vor Beginn der mukotoxischen Therapie durchführen

(Alterio et al., 2007; D'Hont et al., 2006; Owlia et al., 2012; D. E. Peterson et al., 2011)

Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration zur Prävention der oralen Mukositis von 2011 erschließt aus den 131 recherchierten Studien einen Vorteil der Maßnahmen mit Evidenz für:

- Kryotherapie und
- Keratinozyten-Wachstums-Faktor (KGF oder auch Palifermin)

Eine geringere Evidenz findet sich für Aloe Vera, Glutamin, Amifostin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Wachstumsfaktor (GC-SF), Laser, Honig, Sucralfat und PTA- (Polymyxin, Tobramyxin, Amphotericin B) Tabletten oder Salbe.

Für die Verwendung von Chlorhexidin kann keine Evidenz nachgewiesen werden (Worthington et al., 2011).

### *Kryotherapie*

Diese Art der Prävention verspricht Erfolg bei Hochdosistherapie mit Melphalan bei HSCT mit oder ohne TBI und bei 5-FU-Chemotherapie im Bolus (Keefe et al., 2007; D. Peterson et al., 2013; D. E. Peterson et al., 2011; Rubenstein et al., 2004). Bei der Strahlentherapie erweist sich die Kryotherapie jedoch als ineffizient (Brasil et al., 2012).

Das Lutschen von Eisstückchen, beginnend 5 Minuten vor Therapiebeginn und anschließend weiteren 30 Minuten, bewirkt durch die Temperatursenkung im Mund eine vorübergehende Vasokonstriktion der lokalen Gefäße. Dadurch werden nur geringe Konzentrationen der Medikation in die orale Mukosa aufgenommen. Folglich wird der toxische Effekt lokal minimiert. Die Anwendung bei kontinuierlichen Infusionen von 5-FU und bei Methotrexat oder Anthrazyklinen ist wegen der längeren Halbwertszeit dieser Substanzen nicht erfolgsversprechend (Rubenstein et al., 2004). In durchgeführten Studien konnte eine 50-prozentige Reduktion der oralen Mukositis durch Kryotherapie beobachtet werden (Scully et al., 2006).

### *Palifermin*

Palifermin ist ein rekombinanter humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF), der aus Mesenchymzellen sezerniert wird und zur Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF) gehört (D'Hont et al., 2006). Er stimuliert das Wachstum von Epithelien, fördert deren Differenzierung und Migration. Palifermin reduziert die Expression proinflammatorischer Zytokine, inhibiert die Apoptose und die Schädigung epithelialer DNA (Silverman, 2007). Die Hochregulierung des Transkriptionsfaktors Nrf2 in Keratinozyten durch Palifermin bewirkt eine vermehrte Kodierung von Enzymen, die reaktive Sauerstoffspezies einfangen. Hierdurch werden weitere Zellschäden verhindert (Keefe et al., 2007). Palifermin werden Vorteile im Schmerzspektrum des Mund- und Rachenbereichs, ein reduzierter Opioidgebrauch und eine verringerte Notwendigkeit von TPN zugeschrieben (Spielberger et al., 2004).

Als Nebenwirkungen von Palifermin wurden Ausschlag, Erytheme, Ödeme, Juckreiz und Funktionsstörung von Mund und Zunge (Epithelverdickung und Geschmacksveränderungen) sowie Arthralgie dokumentiert (D'Hont et al., 2006; Spielberger et al., 2004).

Trotz dieser Nebenwirkungen wurde es von der FDA (Food and Drug Administration) zur Behandlung von oraler Mukositis in den USA zugelassen. Empfohlen wird die Verwendung von Palifermin in der Mukositisprophylaxe bei HSCT-Patienten mit Hochdosischemotherapie und TBI (Total Body Irradiation) nach folgendem Schema: 60µg/kg drei Tage lang vor Konditionierungsbeginn und drei Tage lang nach Transplantation (D. E. Peterson et al., 2011).

### **1.2.9 Therapie der oralen Mukositis**

Die Metaanalyse der Cochrane Collaboration über die Interventionen zur Therapie der oralen Mukositis von 2010 umfasst 32 Studien. Davon wurden 20 Studien bezüglich der Effektivität verschiedener Mittel und 14 Studien zur Schmerzlinderung untersucht. Da die meisten Studien (22) mit einem hohen Bias-Risiko eingestuft wurden, sind diese, trotz signifikantem Vorteil für die Behandlung der oralen Mukositis, nicht aussagekräftig. Im Bereich der Schmerzlinderung zeigt der Vergleich von PCA (Patient Controlled Analgesia) gegenüber kontinuierlicher Infusion ein relevantes Ergebnis. Es zeigte sich ein verminderter Gebrauch an Opioiden (-0,65 mg/Stunde) und eine reduzierte Dauer der Schmerz-assoziierten Tage (-1,87), ein signifikanter Vorteil für

die Verwendung der PCA bezüglich der Schmerzreduktion konnte nicht festgestellt werden (Clarkson et al., 2010).

Für den Gebrauch von antimikrobiellen Substanzen gibt es nur eine limitierte Evidenz für die Reduktion der oralen Mukositis (Donnelly et al., 2003).

### *Schmerztherapie*

Grundsätzlich wird für die orale Mukositis das WHO-Stufenschema der Schmerztherapie angewandt (Joel B Epstein et al., 2004). Ziel ist es, adaptiert an das jeweilige Schmerzempfinden des Patienten, eine adäquate Analgesie zu erreichen. Stufe 1 beinhaltet Nicht-Opioid Analgetika, wie NSAR oder Cox-2-Hemmer. Bezüglich des Wirkungsgrades bei oraler Mukositis sind evidenzbasierte Studien noch ausstehend (Harris, 2006).

In Stufe 2 des WHO-Stufenschemas werden niedrig potente Opiode in Kombination mit Nicht-Opioid Analgetika eingesetzt. Hier kommt z.B. Tramadol bei milder bis mittelmäßiger oraler Mukositis zum Einsatz (Niscola et al., 2007).

Bei schwerer Mukositis werden häufig Morphin oder Pethidin als kontinuierliche Infusion oder als PCA angewendet (J. Kim et al., 2005). Diese sind hochpotente Opiode, welche gemeinsam mit Nicht-Opioid Analgetika zur Stufe 3 des oben genannten Schemas gehören. Zusätzlich werden Co-Medikationen verabreicht, die einerseits die Analgesie unterstützen, andererseits den Nebenwirkungen der Opiode (z.B. Obstipation) entgegenwirken. Die transdermale Applikationsform ist beliebt, da der Patient nicht an stationäre Versorgung gebunden ist, nicht schlucken können muss und eine stetige Abgabe des Wirkstoffs gewährleistet ist. Kim et al. zeigten in ihrer Studie zu transdermale Fentanyl, dass die Schmerzen deutlich gesenkt wurden und zusätzlich eine Verbesserung der Schlafqualität von 42,1%, sowie eine Verbesserung der Stimmung von 36,8% erzielt wurde (J. Kim et al., 2005). Weitere Studien, die den Nutzen von transdermalen Analgetikaapplikation bestätigen, stehen noch aus.

In der Behandlung der oralen Mukositis haben sich auch topische Analgetika etabliert, da sie weniger systemische Nebenwirkungen hervorrufen. Laut Cerchietti et al. reduziert Morphin die Dauer und den Schweregrad von Schmerzen und die Phase der funktionellen Beeinträchtigung wird verkürzt (L. C. A. Cerchietti et al., 2002). Lidocain ist ein häufig in Mundspüllösungen verwendetes Analgetikum (Joel B Epstein et al., 2004).

Es gibt verschiedene Guidelines zur Prävention und Behandlung der oralen Mukositis mit unterschiedlichen Schwerpunkten, die im Folgenden aufgelistet sind:

- European Society for Medical Oncology (ESMO)-Clinical-Practice-Guidelines (D. E. Peterson et al., 2011)
- Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of oral Oncology (MASCC/ISOO)-Clinical-Practice-Guidelines (Keefe et al., 2007)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)-Clinical Practice-Guidelines (Rubenstein et al., 2004)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V (DEGRO)-Leitlinie zur Radioonkologie (orientiert sich an den MASCC-Leitlinien) (Feyer et al., 2006)
- Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO)-Leitlinie zur Schleimhauttoxizität (Hartmann et al., 2007)

In Tabelle 4 sind die in den Guidelines beschriebenen Evidenzlevel für verschiedene Präventions- bzw. Therapiemaßnahmen dargestellt.

Tab. 4: Evidenzlevel für Präventions- bzw. Therapiemaßnahmen der oralen Mukositis

<b>Präventions-/ Therapiemaßnahme</b>	<b>Indikation</b>	<b>Evidenzlevel, Empfehlungsgrad</b>
Orale Pflegeprotokolle mit Schulung	Prävention bei CT und RT	III,B
Kryotherapie	Prävention bei CT	II,A
Benzylamin RT Prävention	Prävention bei RT	I,A
Palifermin	Hochdosis-CT+TBI	I,A
PCA	palliativ	I,A
Chlorhexidin	Prävention bei RT	II,B
Chlorhexidin	Therapie bei CT	II,A
LLL-Therapie	Therapie bei Hochdosis-CT	II B
Antimikrobielle Lutschtabletten	Prävention und Therapie bei RT	II,B

CT = Chemotherapie; LLL = Low Level Laser; PCA = Patient Controlled Analgesia; RT = Radiotherapie; TBI = Total Body Irradiation; Tabelle erstellt aus den Informationen der Publikationen von Keefe et al. und Rubenstein et al. (Keefe et al., 2007; Rubenstein et al., 2004)

## 1.3 „Burden of Disease“

### 1.3.1 Begriffsdefinition Krankheitslast

Der Begriff Krankheitslast, im englischsprachigen Raum „Burden of Disease“, bezeichnet die Bürde einer Krankheit und umfasst die Aspekte Epidemiologie, Kosten der Erkrankung und Beeinflussung der Lebensqualität durch die Krankheit.

### 1.3.2 Epidemiologie

Die Epidemiologie ist die Lehre, die sich mit den Ursachen, dem Auftreten und der Verbreitung von Krankheiten beschäftigt. Risikofaktoren, natürlicher Verlauf und prognostische Faktoren werden untersucht sowie präventive, diagnostische und therapeutische Maßnahmen evaluiert. Dabei wird nicht auf einzelne Individuen eingegangen, sondern auf eine Bevölkerung bzw. größere Populationen. Wichtige Maßzahlen der Epidemiologie sind die Prävalenz und die Inzidenz (Weiß et al., 2008).

Mit *Prävalenz* ist meist die *Punktprävalenz* gemeint. Diese beschreibt die zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessene Wahrscheinlichkeit einer Person erkrankt zu sein (Weiß et al., 2008).

Die *Inzidenz* stellt die Wahrscheinlichkeit dar, neu an einer Krankheit zu erkranken. Die *Inzidenzrate* bezeichnet das Erkrankungsrisiko (Diepgen, 2008). Dabei bezieht sie sich auf eine bestimmte Population und auf einen definierten Zeitraum, z.B. Neuerkrankungen in einem Jahr (Weiß et al., 2008).

Inzidenz und Prävalenz können sich erheblich unterscheiden, da eine längere Krankheitsdauer beispielsweise die Prävalenz erhöhen kann, während die Inzidenz erniedrigt ist (Diepgen, 2008).

### 1.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität wird im allgemeinen Sprachverständnis häufig mit dem Maß des Wohlbefindens auf eine Stufe gestellt. Jedoch umfasst diese Gleichstellung nicht die Bedeutungsvielfalt des Begriffs. Die Formulierung „multidimensionales Konstrukt“ wird für die Definition häufig verwendet, da viele Parameter Einfluss auf die Lebensqualität ausüben. Im Gegensatz zu vielen diagnostischen Messungen bedarf die Lebensqualitätserhebung besonderer validierter Messinstrumente (Schlesinger-Raab, 2010).

Grundsätzlich lässt sich die Lebensqualität in eine allgemeine Lebensqualität und in eine gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life) untergliedern. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität unterteilt sich in die allgemeine krankheitsbezogene Lebensqualität (generic health-related quality of life) und in die krankheitsspezifische Lebensqualität (disease-specific quality of life), die sich mit besonderen Eigenschaften einer bestimmten Erkrankung beschäftigt (Augustin et al., 2000).

Der Definitionsansatz zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Robert-Koch-Institutes von 2011 fasst die oben aufgeführten Erklärungen zusammen:

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) ist ein multidimensionales „Konstrukt“ aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen und schließt deutlich mehr ein als lediglich Aussagen zum individuellen Gesundheitszustand. Wesentliche Orientierung ist hierbei die subjektive Wahrnehmung durch den Probanden.“ (RKI,2011)

### *Rolle in der Medizin*

Die Erhebung der Lebensqualität spielt eine zunehmend wichtige Rolle in der Medizin. Besonders in der Onkologie kommt es durch zunehmende Therapiemöglichkeiten zu Erfolgen in der Tumorreduktion, zur Senkung der Rezidivrate und zu längeren Überlebenszeiten. Es bleibt zu bedenken, dass eine verlängerte Überlebenszeit nicht gleichbedeutend mit einer qualitativen Lebenszeitverlängerung ist. Chemo- und Radiotherapie können mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sein, die die Lebensqualität der Patienten gerade in einer palliativen Situation deutlich reduzieren. Das individuelle Wohlbefinden des Patienten und die subjektive Wahrnehmung seiner Erkrankung rücken immer weiter in den Fokus (Schlesinger-Raab, 2010).

### *Messung von Lebensqualität*

Für die Erhebung der Lebensqualität werden die folgenden Dimensionen der Lebensqualität betrachtet: die psychische, die physische und die soziale Dimension sowie die allgemeine Gesundheit. Als Messinstrumente werden in der Regel validierte Fragebögen verwendet, die in der Mehrzahl der Fälle vom Patienten ausgefüllt werden und somit eine Selbsteinschätzung darstellen. Unter besonderen Umständen werden Fragebögen von Familienangehörigen ausgefüllt, z. B. bei Kindern, geistig behinderten Patienten oder Demenzkranken. Aber auch Patienteninterviews durch geschultes

Personal ermöglichen die Evaluation der Lebensqualität (Güthlin Dipl Psych, 2006; Schlesinger-Raab, 2010).

Bei der Entwicklung der Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität müssen Qualitätskriterien eingehalten werden. Dazu werden folgende Parameter der Psychometrie herangezogen:

1. Objektivität
2. Reliabilität
3. Validität
4. Änderungssensitivität

(Güthlin Dipl Psych, 2006; Schlesinger-Raab, 2010; Schumacher et al., 2003)

Es werden generische und spezifische Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität verwendet (Beispiele siehe Kapitel 2.2.2). Der EQ-5D (EuroQOL-5 Dimensions) und der SF-36 (Short-Form-36) sind Beispiele für generische Messinstrumente. Der EQ-5D deckt die folgenden sechs Kategorien ab: Mobilität, Selbstversorgung, Hauptaktivitäten, soziale Beziehungen, Schmerz und Stimmung (Drummond et al., 2007). Der SF-36 besteht aus acht Kategorien: „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“ (Bullinger, 2000).

### **1.3.4 Kosten**

Kosten, die durch eine Erkrankung und deren Behandlung entstehen, werden anhand des Ressourcenverbrauchs ermittelt. Dies sind beispielsweise diagnostische Maßnahmen, wie Laborbestimmungen und bildgebende Verfahren, prophylaktische und therapeutische Maßnahmen, sowie die Hospitalisierung. Zur Erhebung der Kosten wird die Anzahl der Durchführungen einer Maßnahme mit den Kosten für eine einzelne Durchführung multipliziert ( $\text{Kosten} = \text{Menge der Maßnahmen} \times (\text{Preis pro Maßnahme})$ ).

In der gesundheitsökonomischen Evaluation werden direkte, indirekte und intangible Kosten für medizinische Maßnahmen wie folgt unterschieden:



- *Direkte Kosten* entstehen durch Ressourcenverbrauch, z.B. Kosten für Personal, Material, Medikamente, medizinische Geräte, Labortests oder auch Verwaltung.
- *Indirekte Kosten* sind beispielsweise Einkommensausfall, Arbeitsausfall oder verminderte Lebenserwartung, aber auch zukünftige Behandlungskosten.
- *Intangible Kosten* sind unerwünschte Begleitsymptome, wie Schmerzen, physische und psychische Belastungen oder Verschlechterung der Lebensqualität.

(van der Beek et al., 2011; von Troschke et al., 2005)

## 1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Krankheitslast der oralen Mukositis bei onkologischen Patienten zu beschreiben und die Machbarkeit einer retrospektiven Erhebung zu prüfen.

Hierzu sollten folgende Fragestellungen durch die systematische Literaturanalyse und eine retrospektive Beobachtungsstudie beantwortet werden:

- Systematische Literaturanalyse zur Krankheitslast der oralen Mukositis:
  - Wie lässt sich die Epidemiologie der oralen Mukositis beschreiben?
  - Wie ist die Lebensqualität von Patienten mit oraler Mukositis beschrieben?
  - Welche Messinstrumente werden zur Erhebung der Lebensqualität verwendet?
  - Welche Aussage über die Kosten der oralen Mukositis wird gemacht?
- Retrospektive Beobachtungsstudie/ Machbarkeitsstudie zur Krankheitslast der oralen Mukositis:
  - Wie lassen sich die Prophylaxe und die Behandlungsmuster der oralen Mukositis beschreiben?
  - Wie lassen sich Komplikationen während der oralen Mukositis erfassen?
  - Welche Ressourcenverbräuche zur Prophylaxe und Behandlung der oralen Mukositis können ermittelt werden?
  - Wie lässt sich der Pflegeaufwand bei Patienten mit oraler Mukositis erfassen?

## 2. Systematische Literaturanalyse: Epidemiologie, Epidemiologie, Lebensqualität und Ökonomie

### 2.1 Methoden der systematischen Literaturanalyse

Es wurde, entsprechend Health Technology Assessment (HTA)-Vorgaben und dem Methodenpapier des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014), eine systematische Literaturrecherche und -analyse zu den verschiedenen Komponenten der Krankheitslast der oralen Mukositis durchgeführt. Hierzu wurden über das Datenbank-Infosystem (DBIS) der Universitätsbibliothek der LMU München, unter der Rubrik Medizin, die folgenden Datenbanken mithilfe des Programms Ovid SP durchsucht:

1. BIOSIS Preview 1969 bis 2009
2. EMBASE 1988 bis 2013 Woche 44
3. Ovid MEDLINE(R) 1946 bis Oktober Woche 4 2013

Die Recherche zur Epidemiologie wurde am 14.11.2013, die zur Lebensqualität am 08.11.2013 und diejenige zu den Kosten am 19.11.2013 durchgeführt. Der Suchbegriff „*oral mucositis*“ wurde mit weiteren Begriffen kombiniert: „*inciden\**“, „*quality of life*“, „*cost\**“ und „*nursing time*“.

Einschlusskriterien:

- Quellen aus dem Zeitraum von 2000 bis 2013
- Deutsche oder englische Sprache
- Studien
- Patienten über 18 Jahre
- Journal Articles
- Abstracts

Der Ein- bzw. Ausschluss von Quellen erfolgte sequentiell zunächst nach dem Titel, nach der Zusammenfassung und zuletzt nach dem Volltext.

## 2.2 Ergebnisse

### 2.2.1 Epidemiologie der oralen Mukositis

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse zur Epidemiologie der oralen Mukositis dargestellt. Für den Zeitraum 2000-2013 wurden 420 Treffer erzielt. Nach der Durchsicht von Titel und Abstract wurden 17 Studien eingeschlossen.

Tab. 5: Systematische Literaturrecherche zur Epidemiologie der oralen Mukositis

Suche (Nr.)	Suchbegriff / Vorgehensweise	Anzahl der Treffer
1	oral mucositis	3.979
2	inciden*	1.696.867
3	1 AND 2	773
4	Duplikate von Suche 3 entfernt	445
5	Zeitraum von 2000-2013 limitiert	420

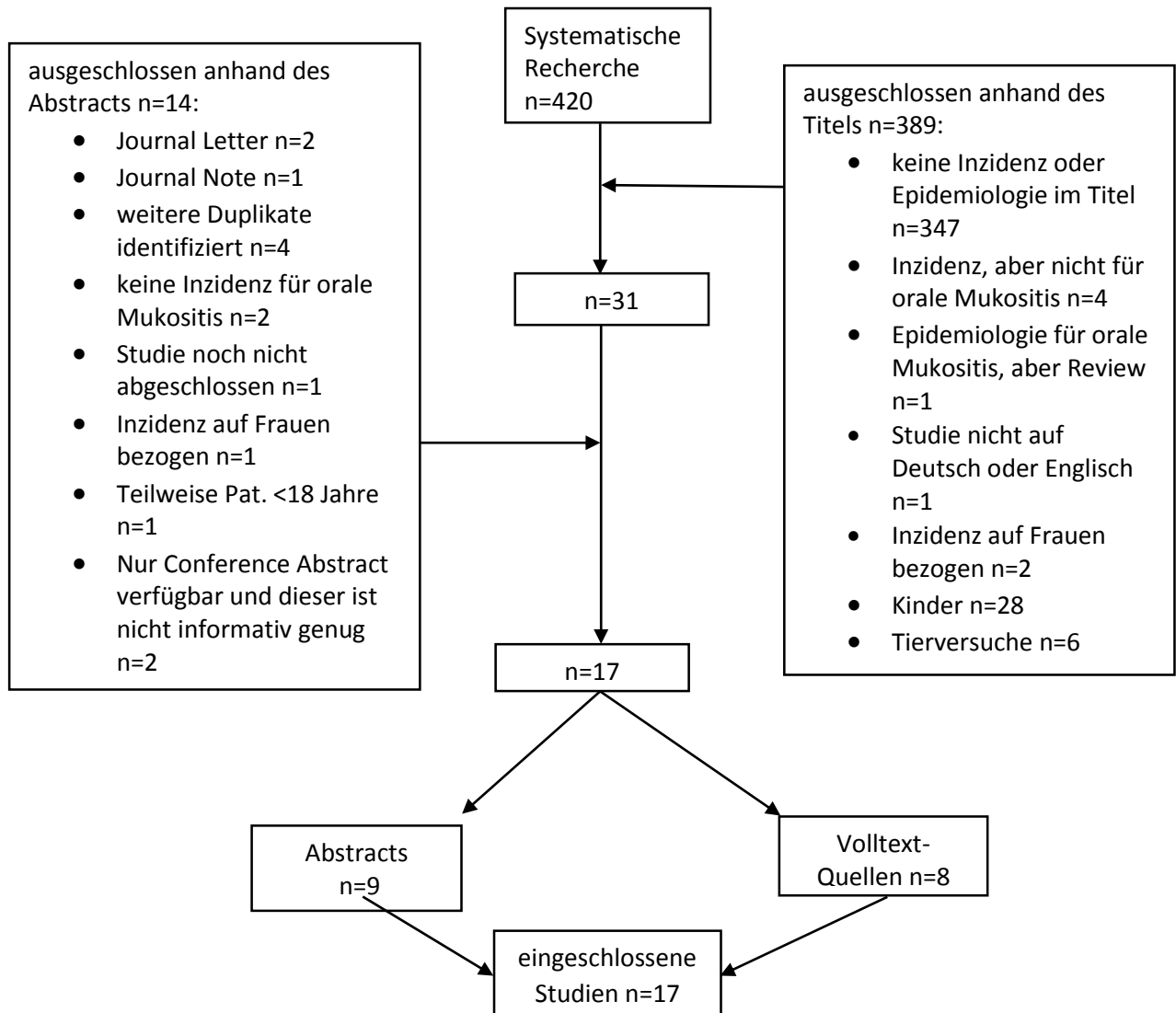


Abb. 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Suche „Inzidenz“ und „orale Mukositis“

Aus der systematischen Literatursuche ergaben sich 17 Studien zur Häufigkeit der oralen Mukositis. Davon sind acht Originalarbeiten (Journal Articles) und neun Abstracts. Insgesamt sind vier dieser Studien aus den USA (Cutler et al., 2005; Graziutti et al., 2006; Rosen et al., 2006; Ying et al., 2011), drei aus Deutschland (Scheid et al., 2012b; Scheid et al., 2012a; Urbain et al., 2012) und drei aus Italien (Depau et al., 2008; Salvadori et al., 2010; Vagliano et al., 2011), zwei aus Argentinien (L. C. Cerchietti et al., 2006; Milone et al., 2000), zwei aus Japan (Nishimura et al., 2012; Nomura et al., 2013) und jeweils eine aus Polen (Nasilowska-Adamska et al., 2006), Österreich (Langner et al., 2008) und aus den Niederlanden (Blijlevens et al., 2007). Einen Überblick über Häufigkeiten der Mukositis bei verschiedenen Karzinomformen und Therapien geben die Tabellen 6 und 7.

Tab. 6: Häufigkeiten der oralen Mukositis (Quellen 1-11)

Patienten-anzahl/ Studiendesign	Onkologische Erkrankung	Behandlung	Häufigkeit Grad 1-2 (%)	Häufigkeit Grad 3-4 (%)	Quelle, Jahr, Land
50/ retrospektiv, monozentrisch	Hämato-onkologische Erkrankungen	BEAM-Regime		17,8	Scheid et al., 2012a, Deutschland
16	Hämato-onkologische Erkrankungen	Busulfan oral/ Cyclophosphamid bei ASCT		69	Scheid et al., 2012b, Deutschland
		Busulfan i.v./ Cyclophosphamid bei ASCT		30	
		Busulfan/ Fludarabin bei ASCT		21	
70/ prospektiv	Hämato-onkologische Erkrankungen	auf Fludarabin basierende Konditionierung + allogene HCT		20	Urbain et al., 2012, Deutschland
	Hämato-onkologische Erkrankungen	Sirolimus/Tacrolimus + PBSCT		17	Cutler et al., 2005, USA
		Tacrolimus/MTX + PBSCT		150	
381	MM	Melphalan + HSCT		21	Grazziutti et al., 2006, USA
36	Colon- oder Rektum-Adenokarzinom	Floururacil im Bolus + niedrig dosiertes Leukovorin nach 2. Zyklus	160	19 (nur III)	Rosen et al., 2006, USA
retrospektiv	Hämato-onkologische Erkrankungen	Post - Transplantations - Cyclophosphamid		125,3	Ying et al., 2011, USA
		Ciclosporin A/MTX		193	
prospektiv	MM	Melphalan od. BEAM + ASCT		146	Blijevens et al., 2007, Niederlande
	NHL			142	
30/ retrospektiv	akute und chronische Leukämie	Cyclophosphamid +/- TBI + allogene-HSCT		153	Langner et al., 2008, Österreich
	Hämato-onkologische Erkrankungen	Hochdosis-Chemotherapie + HSCT		43	Nasilowska-Adamska et al., 2006, Polen
29+ 57 Match-Patienten	Hämato-onkologische Erkrankungen	Hochdosis-Chemotherapie + HSCT		31,6	Depau et al., 2008, Italien

<sup>1</sup>Inzidenz; BEAM = BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; ASCT = Autologe Stammzelltransplantation; HCT = Hämatologische Zelltransplantation; PBSCT = ; MTX = Methotrexat; MM = Multiples Myelom; HSCT= Hämatologische Stammzelltransplantation; NHL = Non Hodgkin Lymphom; TBI = Total Body Irradiation

Tab. 7: Häufigkeiten der oralen Mukositis (Quellen 12-17)

Patienten-anzahl/ Studiendesign	Onkologische Erkrankung	Behandlung	Häufigkeit Grad 1-2 (%)	Häufigkeit Grad 3-4 (%)	Quelle, Jahr, Land
99/ prospektiv	MM und NHL	Melphalan, BEAM, BAVC od. Rituximab +ASCT	<sup>1</sup> 56,2	<sup>1</sup> 43,8	Salvadori et al., 2010, Italien
1579/ multizentrisch	Hämatologischke Erkrankungen (Pat. im Alter von 19-74)	Konditionierung für autologe HSCT  Konditionierung für allogene HSCT	<sup>1</sup> 35,3  <sup>1</sup> 13,7	<sup>1</sup> 9,8  <sup>1</sup> 11,2	Vagliano et al., 2011, Italien
89	MM, Leukämie, Lymphome	Busulfan/ Cyclophosphamid + ASCT		8,9	Milone et al., 2000, Argentinien
29/ retrospektiv	HNC	5-Floururacil, Cisplatin		67	Cerchiotti et al., 20, Argentinien
227/ prospektiv	Mamma-Ca	CAF od. AC	<sup>1</sup> 76,5 (Grad I-III)		Nishimura et al., 2012, Japan
	HNC	TPF	<sup>1</sup> 67,7		
	Kolorektales-Ca	FOLFORI od. FOLFOX	<sup>1</sup> 63		
	Lymphome	R-CHOP	<sup>1</sup> 42,9		
	CUP-Syndrom	TC	<sup>1</sup> 20		
66/ prospektiv	HNC und Ösophagus-Ca	5-Floururacil + Platin	<sup>1</sup> 69	<sup>1</sup> 3 (nur III)	Nomura et al., 2013, Japan

<sup>1</sup>Inzidenz; MM = Multiples Myelom; NHL = Non Hogkin Lymphom; BEAM = BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; BAVC = BCNU (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea), Amsacrin, VP-16 (Etoposid), Cytarabin; ASCT = Autologe Stammzelltransplantation; HSCT= Hämatologische Stammzelltransplantation; Ca = Karzinom; HNC = Head and Neck Cancer; CUP = Cancer of Unknown Primary, CAF = Cyclophosphamid + Doxorubicin + 5-FU; AC = Doxorubicin + Cyclophosphamid; TPF = Docetaxe + Cisplatin, 5-FU; FOLFORI = Irinotecan + Leucovorin + Bolus 5-FU + Infusion 5-FU; FOLFOX = Oxiliplatin + Leucovorin + Bolus 5-FU + Infusion 5-FU; R-CHOP = Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; TC= Carboplatin +Paclitaxel

Bei Studien, die den Effekt einer Substanz auf die orale Mukositis testen, wurde die Häufigkeitsangabe für die jeweilige Kontrollgruppe genommen. Bis auf wenige Ausnahmen wurde die WHO-Skala verwendet (CTCAE v. 3.0 (Nishimura et al., 2013), (CTC v. 2.0 (Grazziutti et al.2006)).

### 2.2.2 Lebensqualität der oralen Mukositis

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Literaturanalyse zur Lebensqualität von Patienten mit oraler Mukositis dargestellt. Für den Zeitraum von 2000-2013 wurden 244 Treffer erzielt. Nach Durchsicht von Titel und Abstract wurden 9 Studien eingeschlossen.

Tab. 8: Systematische Literatursuche zu Lebensqualität bei Patienten mit oraler Mukositis

Suche (Nr.)	Suchbegriff / Vorgehensweise	Anzahl der Treffer
1	oral mucositis	3.968
2	quality of life	527.664
3	1 AND 2	427
4	Duplikate von Suche 3 entfernt	259
5	Zeitraum von 2000-2013 limitiert	244



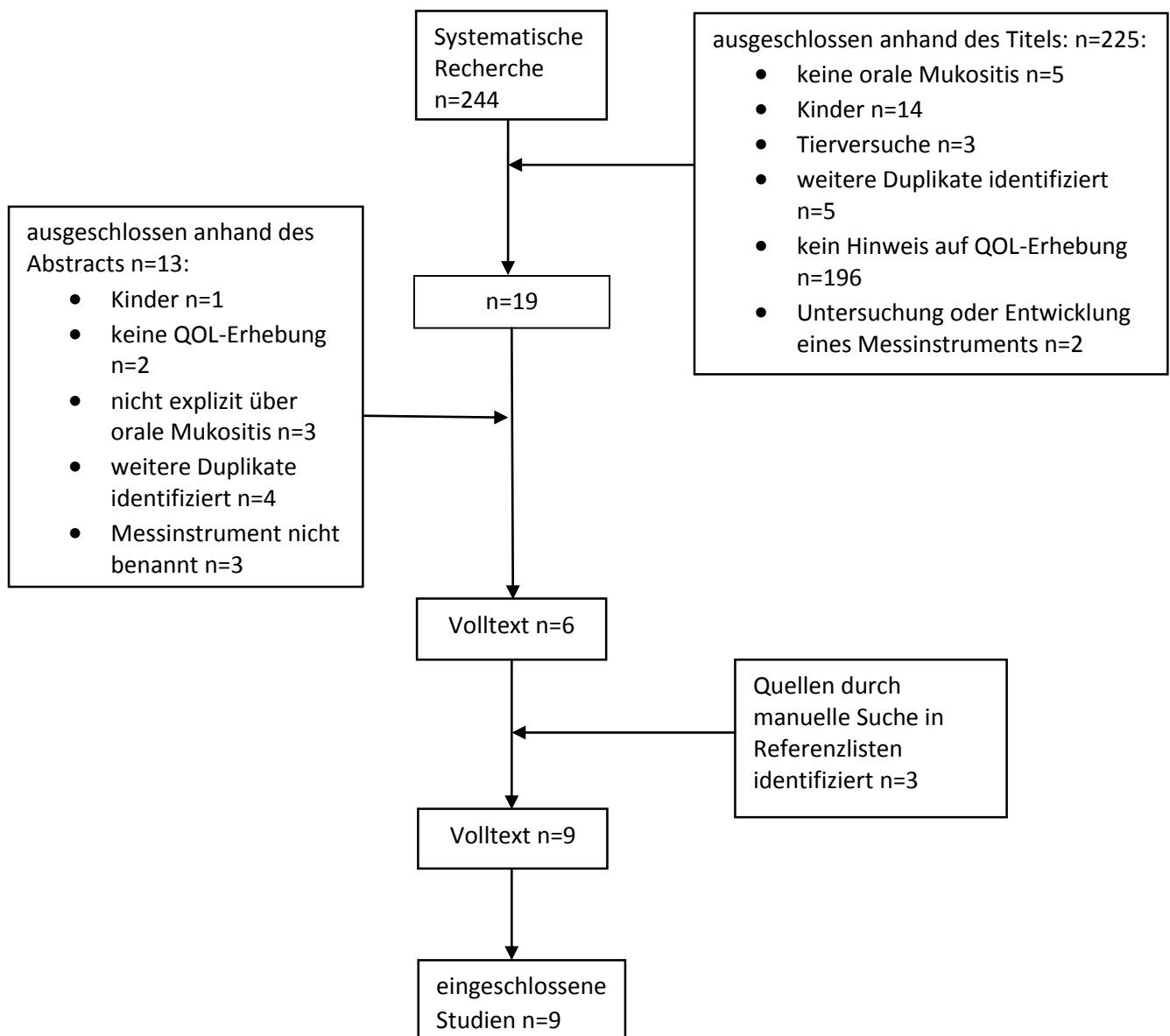


Abb. 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Suche „Lebensqualität“ und „orale Mukositis“

Da die orale Mukositis eine häufige und belastende Nebenwirkung von onkologischen Behandlungen darstellt, wurden Studien durchgeführt, um einerseits geeignete Messinstrumente zu entwickeln, andererseits, um die Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten zu beurteilen. Durch die systematische Literaturrecherche wurden neun Studien gefunden, die in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden. Davon stammen vier aus den USA (44%) (Dodd et al., 2001; Elting et al., 2003; Elting et al., 2008; J. B. Epstein et al., 2007), zwei aus China (Cheng, 2007a; Cheng et al., 2010), jeweils eine aus Kanada (Duncan et al., 2005), Indien

(Gautam et al., 2013) und Südkorea (J. W. Kim et al., 2012). Diese neun Studien und die darin verwendeten Messinstrumente werden in den Tabellen 9 und 10 dargestellt.

Tab. 9: Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität bei oraler Mukositis

<b>Abkürzung/ Langform des Messinstruments</b>	<b>Aufbau des Messinstruments</b>
<b>EORTC QLQ-C30/</b> European Organization for Research and Treatment of Cancer QOL-Questionnaire	QOL im Zeitraum der letzten Woche: umfasst 30 Fragen, davon 2 zur allgemeinen QOL und 28 spezifische Fragen
<b>ECS-QOL/</b> Esophagus Cancer Subscale- Quality of Life	Keine Information
<b>FACIT-F/</b> Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	umfasst 28 Items allgemein (s. FACT-G), 13 Items spezifisch zu Erschöpfung
<b>FACT-G/</b> Functional Assessment of Cancer Therapy-General	umfasst 28 Items, Subskalen: körperliches, soziales/familiäres, emotionales und funktionelles Wohlbefinden
<b>FACT-HN/</b> Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck	umfasst 28 Items allgemein (s. FACT-G), 12 Items Kopf und Hals spezifisch
<b>MQOLS-CA/</b> Multidimensional Quality of Life Scale, Cancer Version	umfasst 30 Items, Subskalen: psychisches, körperliches, soziales Befinden, Ernährung, Symptome
<b>OMDQ/</b> Oral Mucositis Daily Questionnaire	QOL im Zeitraum der letzten 24 Stunden: umfasst Fragen zur allgemeinen Gesundheit, zur Schmerzhaftigkeit in Mund und Hals, zur funktionellen Einschränkung und zum Schweregrad von Diarrhoe
<b>OMQoL/</b> Oropharyngeal Mucositis specific Quality of Life measure	umfasst 31 Items, Subskalen: Symptome, Ernährung, soziale Funktion, Schlucken
<b>OMWQ-HN/</b> Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck	QOL im Zeitraum der letzten Woche: umfasst 12 Items, davon sind die ersten beiden Fragen aus dem EORTC-QL entlehnt (allgemeine Gesundheitsempfindung), die restlichen 10 spezifisch zu Wundheitsgefühl in Mund und Hals, Funktionseinschränkung und Schmerzen
<b>POMS/</b> Profile of Mood States	umfasst 37 Items, Fragen zu Stimmung und Affekt
<b>PSS-HN/</b> Performance Status Scale-Head and Neck	umfasst 3 Bereiche: Normalität der Ernährung, Essen in der Öffentlichkeit, Verständlichkeit der Sprache
<b>TSC/</b> Trial Specific Check-List	umfasst 15 spezifische Fragen zum Kopf-/Halsbereich

Quellen: (EORTC, 1995), (FACIT, 2007) (Stiff et al., 2006) und Quellen aus Tabelle 10.

Tab. 10: Lebensqualitätserhebungen der oralen Mukositis

Patienten -anzahl/ Studien- design	Onkologische Erkrankung/ Behandlung	Mess- instrument	Outcome QOL bei OM	Quelle, Jahr, Land
77/ longi- tudinal, multi- zentrisch	Mamma-Ca Kolorektales-Ca Lungen-Ca Non-Hodgkin Andere/  CT	MQOLS-CA  POMS	QOL sinkt bei OM und ohne OM, kein sign. Unterschied  Stimmungsbedingter sign. neg. Einfluss auf QOL bei OM	Dodd et al. 2001, USA
599/ retro- spektiv	Solide Tumore Lymphome/  CT		Analgetische Unterversorgung führt zu verminderter QOL	Elting et al. 2003, USA
133/ multi- zentrisch, prospektiv	HNC/  RT	EORTC QLQ-C30  TSC	Klinisch sign. Verschlechterung von Kauen, Schmerzen und Xerostomie  BCoG-Lutschtabletten zeigen keinen Effekt auf die QOL	Duncan et al. 2005, Kanada
75/ multi- zentrisch, prospektiv	HNC/  RT +/- CT	OMWQ-HN  FACT-HN  PSS-HN	Patienten mit Schmerzen oder Opioid-Einnahme erreichten ein schlechteres Ergebnis im OMWQ-HN	Epstein et al. 2007, USA
88/ prospektiv deskriptive Quer- schnitts- studie	solide Tumore/  CT +/- RT	FACT-G	Funktionelles Wohlbefinden beeinflusst die QOL am stärksten  Korrelation zw. körperlichem Aspekt und QOL sowie zw. emotionalem Aspekt und QOL vorhanden	Cheng et al. 2007a, China
191/ multi- zentrisch, prospektiv	HNC/  RT+/- CT +/- Boost-RT	OMDQ  FACT-G  FACIT-F  ECS-QOL	FACT-G-Score sign. gesunken in Korrelation zum Schweregrad der OM, QOL 3 Wochen nach Therapie noch sign. unter dem Ausgangswert	Elting et al. 2008, USA
137/ multi- zentrisch, prospektiv	Hämatologische Erkrankungen od. solide Tumoren/  Hochdosis-CT +/- TBI od. RT Kopf- /Halsbereich +/- CT	OMQoL	In den Bereichen Symptome und Nahrung vermindern sich die Scores bei Patienten mit schwerer OM im Vergleich zu Patienten ohne oder mit milder OM, alle Subskalen-Scores erreichten mind. 10 Punkte Verlust	Cheng et al. 2010, China
344/ mono-	solide Tumore/	FACT-G	Gesamt-Score bei Zyklen mit OM ist geringer, sign. Abfall in	Kim et al. 2012;

zentrisch, prospektiv	CT		den Bereichen körperliches und emotionales Wohlbefinden	Süd- korea
220/ mono- zentrisch, prospektiv	HNC/  Cisplatin+/- RT	OMWQ  FACT-HN	OMWQ und FACT-HN zeigten einen sign. pos. Effekt der LLL-Therapie auf die QOL	Gautam et al. 2013, Indien

Ca = Karzinom; HNC = Head and Neck Cancer; RT = Radiotherapie; CT = Chemotherapie; QOL = Lebensqualität; BCoG = Bacitracin, Cotrimazol, Gentamicin; OM = orale Mukositis; LLL-Therapie = Low Level-Laser-Therapie

## 2.2.4 Ökonomische Aspekte der oralen Mukositis

### 2.2.4.1 Kosten

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Literaturanalyse zu den Kosten der oralen Mukositis dargestellt. Für den Zeitraum 2000-2013 wurden 120 Treffer erzielt. Nach Durchsicht von Titel, Abstract und Volltext konnten sechs Studien eingeschlossen werden.

Tab. 11: Systematische Literatursuche zu den Kosten der oralen Mukositis

Suche (Nr.)	Suchbegriff / Vorgehensweise	Anzahl der Treffer
1	oral mucositis	3.966
2	cost*	1.188.632
3	1 AND 2	226
4	Duplikate von Suche 3 entfernt	129
5	Zeitraum von 2000-2013 limitiert	120

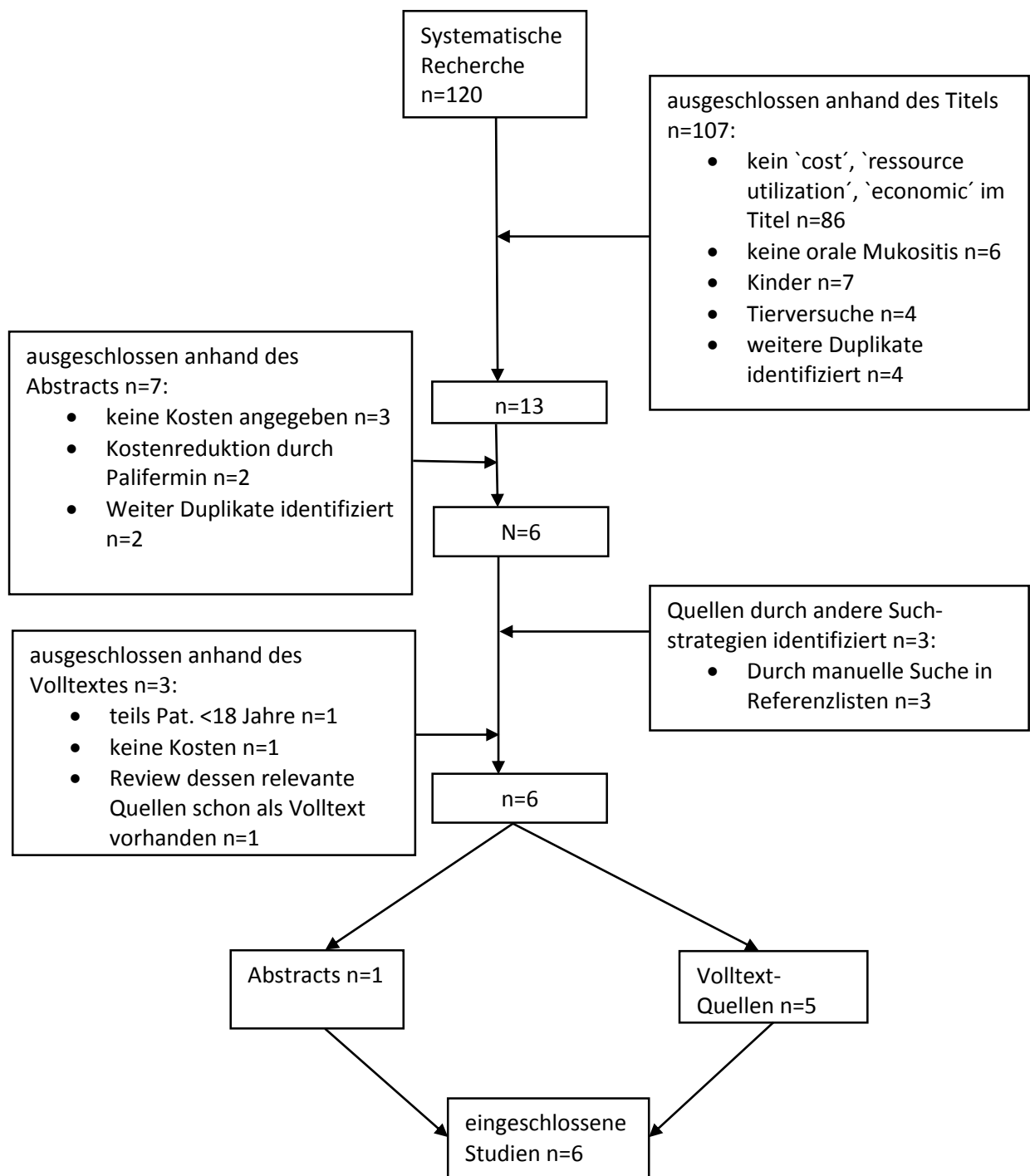


Abb. 3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Suche „Kosten“ und „orale Mukositis“

Die Literatursuche zu den Kosten der oralen Mukositis erbrachte nur eine Studie für Deutschland. Die weiteren gefundenen Studien stammen zu 83% aus den USA. Dabei handelt es sich bei einer von sechs Studien um einen Abstract und bei fünf von sechs um Originalarbeiten (Journal Article). Insgesamt untersuchten drei der Studien die Kosten bei Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich (HNC=Head and Neck Cancer) oder nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC=Non Small Cell Lung Cancer) (Banz et al., 2011; McCaffrey et al., 2005; Nonzee et al., 2008). Eine Studie ermittelte die Kosten bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen (Vera-Llonch et al., 2007) und eine bei Patienten mit HNC (Elting et al., 2007). In einer weiteren Studie waren die Patienten an soliden Tumoren oder Lymphomen erkrankt (Elting et al., 2003).

2011 verglichen Banz et al. die Kosten von Grad 3/4 Nebenwirkungen ausgelöst durch Erlotinib oder Permetrexed bei NSCLC-Patienten. Diese retrospektive Studie erfasste die Kosten für das Jahr 2008 in Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien aus der Payer-Perspektive anhand von Schätzungen onkologischer Experten. Dabei ergab sich für Deutschland eine Kostenschätzung von 312 Euro pro Ereignis einer Mukositis/Stomatitis Grad 3-4 (Banz et al., 2011).

Die Kosten, die bei der oralen Mukositis entstehen, werden anhand des Ressourcenverbrauchs ermittelt. Da die orale Mukositis höherer Schweregrade einer intensivierten Behandlung bedarf und mit einer verlängerten Hospitalisierung vergesellschaftet ist, stellen die Krankenhauskosten einen starken Kostentreiber dar (McCaffrey et al., 2005). Bei Elting et al. trägt die Hospitalisierung bei Patienten mit oraler Mukositis beispielsweise zu 23% der Kosten bei (Elting et al., 2007), bei Nonzee et al. zu 24% bei NSCLC-Patienten und bei Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich sogar zu 39% (Nonzee et al., 2008). Weitere Ressourcenverbräuche, die Kosten verursachen und besonders die Kosten der Hospitalisierung erhöhen können, sind:

- Schmerzinterventionen (Opioide)
- Infektionsprophylaxe und -therapie
- Ernährungsmaßnahmen (Magensonde, Flüssignahrung, PEG, TPN)
- Rehydratationsmaßnahmen (Infusionen)

(Elting et al., 2003)

Tab. 12: Kosten der oralen Mukositis

Patientenanzahl/ Studiendesign	Onkologische Erkrankung	Behandlung	Kosten ohne orale Mukositis (\$)	Kosten mit oraler Mukositis (\$)	Mehrkosten der oralen Mukositis(\$)	Quelle, Jahr, Land
599/ retrospektiv	Solide Tumore, Lymphome	CT	3,893/Zyklus	6,277/ Zyklus	2,384/ Zyklus	Elting et al., 2003, USA
29/ multizentrisch	HNC NSCLC	RT +/- CT	9,800 8,400	26,600 18,200	16,800 9,800	McCaffrey et al., 2005, USA
204/ retrospektiv	HNC	RT +/- CT			1,700-6,000 (gradabhängig)	Elting et al., 2007, USA
281/ retrospektiv	Hämato- onkologische Erkrankungen	Allogene HSCT nach Hochdosis-CT +/- TBI	Grad 0 213,995	Grad 1 251,805 Grad 2 312,565 Grad 3 279,769 Grad 4 305,368 Grad 5 437,421	Grad 0/1 37,810 Grad 0/2 98,570 Grad 0/3 65,774 Grad 0/4 91,373 Grad 0/5 223,426	Vera-Llonch et al., 2007, USA
99 40/ retrospektiv, multizentrisch	HNC NSCLC	RCT	18,512 21,187	35,756 46,246	17,244 25,060	Nonzee et al., 2008, USA

CT = Chemotherapie; RT = Radiotherapie; HSCT = Hämatologische Stammzelltransplantation; TBI = Total Body Irradiation; RCT = Radio-  
Chemotherapie

In der Studie von Nonzee et al. wurden für HNC- und NSCLC-Patienten mit schwerer oraler Mukositis die einzelnen Komponenten für direkte Kosten aufgeschlüsselt (Tabelle 12).

Tab. 13: Mittlere direkte Kosten und Mehrkosten für orale Mukositis/Pharyngitis bei HNC/NSCLC-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne orale Mukositis

Kostenkomponenten	HNC+OM (n=99)	NSCLC+OM (n=40)
	Mittlere Gesamtkosten/ Mehrkosten (\$)	Mittlere Gesamtkosten/ Mehrkosten (\$)
Stationärer Krankenhausaufenthalt	21,000/14,000	18,200/11,200
Tests und Prozeduren	3,150/2,226	4,536/780
Bildgebungsverfahren	5,602/2,092	14,248/4,146
Klinikbesuche	1,470/510	2,280/960
Mukositis/Pharyngitis Medikamente	196/90	14/3
Diagnostische Labortests	553/90	725/208

Tabelle modifiziert nach Nonzee et al. (Nonzee et al., 2008)

#### 2.2.4.2 Pflegerischer Zeitaufwand

Die Intervention des Pflegepersonals spielt bei dem Krankheitsbild der oralen Mukositis eine bedeutende Rolle. Folgende Aufgaben werden durch das pflegerische Personal übernommen:

- Beurteilung des Schweregrads der oralen Mukositis,
  - Beratung und Betreuung der Patienten bei der Durchführung der Mundpflege,
  - Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, z.B. durch Sondierung von Nahrung und Reinigung der PEG-Sonde, Applikation von Medikamenten
  - Hilfe beim Umgang mit der psychischen Belastung der Symptome, wie beispielsweise Schluckschwierigkeiten und Mundtrockenheit
- (Cheng, 2007b; Harris et al., 2008)

Die pflegerischen Aufgaben nehmen Zeit in Anspruch. Zahlen zu diesem zeitlichen Aufwand wurden bisher noch nicht veröffentlicht. Eine systematische Literaturrecherche zum pflegerischen Zeitaufwand mit Suchbegriffen, wie „oral mucositis“ kombiniert mit „nursing time“ erbrachte keine verwertbaren Ergebnisse.



### 3. Beobachtungsstudie: Behandlungsmuster, Komplikationen und Ressourcenverbrauch

#### 3.1 Methodik

##### 3.1.1 Studiendesign

Retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie.

Des Weiteren Befragung von Pflegern und Pflegerinnen zur Abschätzung des pflegerischen Zeitaufwands bei onkologischen Patienten/innen in Bezug auf die orale Mukositis.

##### 3.1.2 Patienten

Für die Studie wurden die Daten von 15 Patienten, die zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2013 stationär wegen einer Hochdosis-Chemotherapie behandelt wurden, retrospektiv erfasst. Die Hochdosis-Chemotherapie mit Methotrexat wurde ausgewählt, da sie ein hohes mukotoxisches Potential besitzt, und daher von einem hohen Risiko für das Auftreten der oralen Mukositis ausgegangen werden konnte.

##### *Ein- und Ausschlusskriterien*

Es wurden die Daten von allen Patienten in die Studie aufgenommen, die im oben genannten Zeitraum in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III behandelt wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Tab. 14: Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenalter $\geq 18$ Jahre	Karzinom im Kopf-Hals-Bereich
Stationärer Aufenthalt (01.01.2013-31.12.2013)	Operativer Eingriff im Mundbereich
Hochdosis-Chemotherapie mit Methotrexat	

### 3.1.3 Identifikation von Patienten

Die Patienten wurden retrospektiv über ihren Arzneimittelverbrauch durch die Apotheke des Klinikums Großhadern identifiziert.

### 3.1.4 Definitionen

#### *Fall*

Ein Fall ist definiert als der Zeitraum eines stationären Aufenthaltes eines Patienten.

#### *Patient*

Ein Patient konnte mehrmals in die Studie aufgenommen werden, wenn dieser innerhalb von 20 Tagen nach dem Aufenthalt mit Hochdosis-Methotrexat wegen oraler Mukositis oder Mukositis-bedingter Infektionen aufgenommen wurde.

#### *Patient mit oraler Mukositis*

Bei einem Patienten mit oraler Mukositis wurde diese in den Patientendaten dokumentiert.

#### *Patient ohne orale Mukositis*

Bei einem Patient ohne orale Mukositis wurde in den Patientendaten entweder keine orale Mukositis dokumentiert oder die orale Mukositis wurde als nicht vorhanden vermerkt.

#### *Niedriger Leukozytenausgangswert*

Als niedriger Leukozytenausgangswert wird ein Leukozytenwert von  $<1000/\mu\text{l}$  definiert.

#### *Niedriger Neutrophilenausgangswert*

Als niedriger Neutrophilenausgangswert wird der Anteil segmentkerniger Granulozyten von  $<50\%$  gewertet.

#### *Chemotherapiezyklus*

Chemotherapiegaben an einem oder mehreren aufeinanderfolgenden Tagen. Zwischen den Zyklen befinden sich Behandlungspausen. Vorphasen werden nicht als Zyklen definiert. Induktion I und II (s. Beispiel) werden jeweils als ein Zyklus gewertet.

Beispiel: Die ersten drei Zyklen des GMALL-Protokoll Elderly  $>55$  Jahre (1/2003) bei ALL (akute lymphatische Leukämie)-Patienten

- Vorphase:
  - Dexamethason 10mg/m<sup>2</sup> p.o. Tag 1-5
  - Cyclophosphamid 200mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 3-5
  - Methotrexat 12mg i.th.Tag 1
- Induktion I: (= 1.Zyklus)
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 6
  - Vincristin 1 mg i.v. Tag 7,14
  - Idarubicin 10mg i.v. Tag 7,8,14,15
  - Dexamethason 10mg/m<sup>2</sup> i.v. 7,8,14-17
  - G-CSF 5µg/kg s.c. ab Tag 7
- Induktion II: (= 2.Zyklus)
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 20
  - Cyclophosphamid 500mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 21,35
  - Cytosin-Arabinosid 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 22-25,29-32
  - Dexamethason 4mg i.th. Tag 21,28,35
  - Methotrexat 12mg i.th. Tag 21,28,35
  - Cytarabin 40 mg i.th. 21,28,35

### 3.1.5 Erhebungsinstrumente

#### *Datenerhebungsbogen der retrospektiven Beobachtungsstudie*

Die Daten wurden anonymisiert aus den Patientenakten, anhand eines eigens für diesen Zweck entwickelten Erhebungsbogens, dokumentiert (siehe Anhang 7.1). Der Erhebungsbogen orientiert sich an den ESMO- und ASCO-Leitlinien sowie an den Cochrane Reviews zur Prävention und Therapie der oralen Mukositis (Clarkson et al., 2010; D. E. Peterson et al., 2011; Rubenstein et al., 2004; Worthington et al., 2011). Vor Beginn der Datenerhebung wurden zur Probe drei Patientenakten und die Informationen aus dem Klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS) gesichtet, um die Machbarkeit des Erhebungsbogens zu testen.

Der Erhebungsbogen gliedert sich in folgende Hauptpunkte:

1. Ein- und Ausschlusskriterien
2. Krankenhausaufenthalt
3. Demographie und Risikofaktoren
4. Komorbiditäten

5. Klinische Charakteristika
6. Therapie der onkologischen Grunderkrankung
7. Art der Mukositisprophylaxe
8. Orale Mukositis
9. Komplikationen
10. Auswirkungen auf die Therapie der Grunderkrankung

#### *Fragebogen zur Erfassung des pflegerischen Zeitaufwandes*

Für die Abschätzung des pflegerischen Zeitaufwandes wurde gemeinsam mit einer Krankenschwester, die auf einer onkologischen Station arbeitet, ein Fragebogen konzipiert (siehe Anhang 7.2), der die strukturierte Befragung des Pflegepersonals ermöglicht. Dazu füllten 5 Pflegerinnen und Pfleger von verschiedenen Stationen der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums Großhadern den Fragebogen aus. Bei allen Zeitangaben handelt es sich um Schätzungen des Pflegepersonals.

Der Fragebogen gliedert sich in folgende Hauptpunkte:

1. Ausbildung
2. Pflegeaufwand

Unter dem Punkt Pflegeaufwand wurden Zeitangaben für pflegerische Tätigkeiten speziell bei Patienten mit oraler Mukositis erfragt. Hierunter fallen beispielsweise zeitliche Angaben zur Aufklärung und Prophylaxe der oralen Mukositis, aber auch zeitliche Aspekte der Ernährung und Schmerztherapie.

### **3.1.6 Datenquellen**

Mit Hilfe des Klinischen Arbeitsplatzsystems (KAS), des Programms Writing und der Patientenakten wurden die klinischen Daten, die im Erhebungsbogen abgefragt wurden, zusammengetragen (siehe Tabelle 13). Das KAS ist ein Bestandteil des Krankenhausinformationssystems (KIS) und ermöglicht den Zugriff auf Informationen zu jedem einzelnen Patienten und seinen Behandlungsdaten, wie Befunde, Therapiemaßnahmen und Arztbriefe. Da dieses System erst seit 2011 schrittweise im Klinikum Großhadern etabliert wird, sind noch nicht alle Dokumente darin erfasst. Daher wurde zusätzlich das Programm Writing, in dem ältere Arztbriefe gespeichert wurden, genutzt. Es ermöglichte die Durchsicht der Patientendaten für die Dokumentation des zyklusabhängigen Auftretens der oralen Mukositis.

Tab. 15: Quellen für die Erhebung der klinischen Daten

Daten	KAS	Arztbriefe	Patientenakten
Station	+		
Fallnummer	+		
Ein- und Ausschlusskriterien	+		
Aufnahme- und Entlassungsdatum	+		
Aufenthalt auf Intensivstation	+		
<b>Demographie</b>			
Geschlecht, Alter	+		
Gewicht, Größe			+
Karnofsky-Index, ECOG-Klassifizierung		+	+
Risikofaktoren der oralen Mukositis			
Alkohol-/Tabakkonsum			+
Vorbestehende orale Läsion/orale Mukositis			+
Orale Erkrankungen		+	
Leukopenie, Neutropenie	+		
Zahnprothese			+
Komorbiditäten	+		
<b>Klinische Charakteristika</b>			
Erstdiagnose		+	
Art der onkologischen Erkrankung	+		
Stadium der onkologischen Erkrankung		+	
<b>Therapie der onkologischen Erkrankung</b>			
Chemotherapie Beginn/Ende		+	
Anzahl der Zyklen seit Erstdiagnose		+	
Zyklusabhängiges Auftreten der oralen Mukositis		+	+
Art und Dosis der Chemotherapie		+	+
<b>Daten zur oralen Mukositis</b>			
Art der Mukositisprophylaxe			+
Beschreibung			+
Klassifizierung		+	+
Symptome			+
Schmerztherapie		+	+
Ernährung			+
Laborbefunde	+		
Diagnostik	+		
Infektion: Vorkommen, Therapie		+	+
Fieber			+
Sepsis		+	
Orale Blutung			+
Abbruch, Verzögerung, Dosisreduktion der Chemotherapie		+	

### **3.1.7 Datenschutz**

Die retrospektiven Versorgungsdaten wurden anonymisiert erfasst. Es wurden ausschließlich Daten von Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums Großhadern erhoben.

### **3.1.8 Statistik**

Zur Erhebung und Auswertung der Daten wurde Microsoft Excel 2013 verwendet. Für die deskriptive statistische Analyse wurde für bestimmte Daten der Mittelwert, die Standardabweichung sowie Minimum und Maximum ermittelt.

## **3.2 Ergebnisse**

### **3.2.1 Patientenkollektiv**

Für das Jahr 2013 identifizierte die Apotheke 24 Patienten/innen, die mit einer Methotrexat-Hochdosis-Chemotherapie behandelt wurden. Davon wurden drei Patienten zweimal aufgeführt. Aufgrund von Alter, Abteilungszugehörigkeit und Zeitraum der Behandlung wurden drei Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Bei drei Patienten war kein Zugriff auf die Patientenakten für den relevanten Dokumentationszeitraum möglich. Diese wurden ebenso ausgeschlossen. Letztlich konnten die Daten von 15 Patienten mit Methotrexat-Behandlung im Jahr 2013 in die Studie aufgenommen werden. Da sich bei der Nachverfolgung der Patienten über 20 Tage keine stationäre Aufnahme aus Mukositis-assoziierten Gründen fand, sind die Anzahl der Patienten und die Anzahl der Fälle identisch.

### **3.2.2 Demographische Daten und Risikofaktoren**

Von den insgesamt 15 Patienten waren sieben männlich (47%) und acht weiblich (53%).

Die Altersspanne zum Zeitpunkt des erhobenen Falles betrug 35-78 Jahre, das mittlere Alter lag bei 61 Jahren.

Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum und das Tragen einer Zahnprothese waren aufgrund einer schlechten Dokumentationslage der Patientenakten schwierig zu erheben. Die Tabellen 16 und 17 machen die Dokumentationslücken für Tabak und das Tragen einer Zahnprothese deutlich, der Alkoholkonsum wurde nur bei einem Patienten dokumentiert. Auch der ECOG Performance Status bzw. der Karnofsky-Index konnte nur bei sieben Patienten erhoben werden, jedoch lag er bei diesen nicht unter 70% bzw. unter 2.

Der Leukozytenwert lag in 14 von 15 Fällen vor, der Neutrophilenwert in 13 von 15. In keinem der Fälle zeigte sich ein niedriger Leukozyten- oder Neutrophilenausgangswert (Tabelle 16, 17 und 18).

Tab. 16: Demographie und Risikofaktoren (statistische Auswertung)

Charakteristika	Mittelwert $\pm$ SD	Min./Max.
Alter (in Jahren) (n=15)	61 $\pm$ 13	35/78
Gewicht (in kg) Aufnahme (n=11) Entlassung (n=11)	79 $\pm$ 29 78 $\pm$ 29	51/156 47,5/151
Größe (in cm) (n=12)	173 $\pm$ 11	157/187
<b>Charakteristika</b>	<b>n=15 (%)</b>	
Geschlecht Weiblich Männlich	8 (53) 7 (47)	
Tabak (jemals konsumiert) Ja Nein Unbekannt	5 (33) 1 (7) 9 (60)	
Zahnprothese Ja Nein Unbekannt	2 (13) 6 (40) 7 (47)	

SD = Standardabweichung



Tab. 17: Demographie und Risikofaktoren (Einzelfalldarstellung Patient 1-8)

Kodierung	Alter	Geschlecht	<Karnofsky/ ECOG	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Jemals Tabak- konsum	Vorbestehende orale Läsion / OM	Orale Erkrankung	Zahn- prothese	Leuko- zyten- wert ( $\mu$ l)
1	62	m	k. A.	k. Kurve	k. Kurve		k. A.	k. A.	k. A.	Nein	5200
2	71	m	k. A.	65	168	23	Ja	k. A.	k. A.	Nein	k. A.
3	57	w	k. A.	k. A.	164		k. A.	Im vorherigen Zyklus OM	k. A.	Ja	5800
4	76	m	70% /2	83	183	24,8	Ja	k. A.	k. A.	Ja	8200
5	37	w	100% /k. A.	58,9	163	22,2	k. A.	k. A.	k. A.	Nein	2900
6	35	m	k. A.	61	176	19,7	k. A.	Im vorherigen Zyklus OM	k. A.	k. A.	7500
7	55	m	80-90% /1	96,4	187	27,6	k. A.	Im vorherigen Zyklus OM	k. A.	Nein	9200
8	66	m	90% /k. A.	83,6	185	24,4	Ja	Im vorherigen Zyklus OM	k. A.	Nein	7400

OM = orale Mukositis; k. A. = keine Angaben; Die Frage nach Alkoholkonsum konnte nur für Patient 2 mit „Ja“ (bis vor 1 Jahr) beantwortet werden.  
Bei allen anderen Patienten wurde der Alkoholkonsum nicht dokumentiert.

Tab. 18: Demographie und Risikofaktoren (Einzelfalldarstellung Patient 9-15)

Kodierung	Alter	Geschlecht	<Karnofsky/ ECOG	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Jemals Tabak- konsum	Vorbestehende orale Läsion / OM	Orale Erkrankung	Zahn- prothese	Leuko- zyten- wert (/µl)
9	55	m	90% /k. A.	155,6	186	45	Ja	Im vorherigen Zyklus OM	k. A.	k. A.	5900
10	76	w	k. A.	k. A.	160		Nein	Im vorherigen Zyklus OM	k. A.	k. A.	7000
11	78	w	k. A.	k. Kurve	k. Kurve		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2800
12	66	w	k. A. /1	51	167	18,3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5400
13	67	m	k. A.	96	182	29	Ja	k. A.	k. A.	k. A.	5600
14	63	w	k. A.	64,2	164	23,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5800
15	47	w	k. A. /0	53,7	k. A.		k. A.	Im vorherigen Zyklus OM	k. A.	Nein	2700

OM= orale Mukositis; k. A. = keine Angaben

### 3.2.3 Klinische Charakteristika

Bei den eingeschlossenen Patienten konnten zwei Tumorentitäten, die Lymphome und die ALL, registriert werden. Diese traten in einem Verhältnis 1:0,88 auf (siehe auch Tabelle 19 und 20). Der Schweregrad der Erkrankung war nur wenig dokumentiert. Für die Lymphomerkrankungen war die Ann Arbor Klassifikation bei drei von acht Patienten nicht in den Akten dokumentiert worden. Bei 73% der Patienten konnte eine Komorbidität erhoben werden. Es ergab sich kein ausschlaggebender Hinweis auf einen Zusammenhang von Komorbiditäten zum Auftreten der oralen Mukositis. Ein Diabetes mellitus wurde bei zwei Patienten dokumentiert, welche auch eine orale Mukositis entwickelten. Eine gastrointestinale Erkrankung, wie eine Divertikulitis, ein gastroösophagealer Reflux oder eine Ösophagitis kam bei drei Patienten vor und war in einem Fall mit einer oralen Mukositis assoziiert.

Tab. 19: Klinische Charakteristika (statistische Auswertung)

Charakteristika	n=15 (%)
Grunderkrankung	
Lymphom	8 (53)
ALL	7 (47)
Ann Arbor Klassifikation (Lymphom)	
I	1 (6)
IV	4 (27)
Unbekannt	3 (20)
Studie	
GMALL-Protokoll	7 (47)
Berliner-Protokoll	2 (13)
Freiburger Protokoll	2 (13)
EWALL-Protokoll	1 (6)
Andere	3 (20)
Komorbiditäten	
k. A.	4 (27)
Ja	11 (73)
Autoimmunologische Erkrankung	0 (0)
Gastrointestinale Erkrankung	3 (20)
Diabetes mellitus	2 (13)

Die Zeitspanne seit Erstdiagnose der onkologischen Erkrankung bis zum betrachteten Fall liegt zwischen zwei Monaten und 15 Jahren. Das Auftreten der Mukositis seit Erstdiagnose weist eine Zeitspanne von zwei Monaten bis zu 16 Monaten auf. Die Anzahl der Chemotherapiezyklen der betrachteten Patienten liegt zwischen zwei und zehn Zyklen pro Patient seit Erstdiagnose. Die orale Mukositis trat bei Patienten mit

drei bis neun Chemotherapiezyklen seit Erstdiagnose auf. Sowohl die Erkrankungsdauer der onkologischen Erkrankung, als auch die Anzahl der Chemotherapiezyklen lässt keinen kausalen Zusammenhang zum Auftreten der oralen Mukositis erkennen.

Tab. 20: Klinische Charakteristika (Einzelfalldarstellung)

Kodierung	Grund- erkrankung	Genaue Beschreibung	Vergangene Zeit seit ED	Ann-Arbor- Klassifikation
1	Lymphom	T-Zell-NHL v.A. Angioimmuno- blastisches T-Zell- Lymphom(AITL)	7 Monate	k. A.
2	Lymphom	diffus großzelliges B- NHL	7 Monate	IV E B
3	ALL	Vorläufer B-ALL (speziell c-ALL)	9 Monate	
4	ALL	c-ALL	3 Monate	
5	ALL	c-ALL	10 Monate	
6	ALL	c-ALL	4 Monate	
7	ALL	c-ALL	16 Monate	
8	Lymphom	leukämisches Burkitt- Lymphom DD:reifzellige B-ALL	2 Monate	IV
9	Lymphom	diff. großzelliges B-Zell-Lymphom des Hodens	6 Monate	I E
10	Lymphom	zerebrales diff. großzelliges B-Zell Lymphom	3 Monate	k. A.
11	Lymphom	diff. großzelliges B-Zell NHL	3 Monate	IV
12	Lymphom	aggressives B-NHL, zusätzlich sek. ZNS- Lymphom	14 Monate	IV B
13	ALL	c-ALL	13 Monate	
14	Lymphom	cerebrales B-Zell- Lymphom, 5. Rezidiv nach aggressivem B-Zell-Lymphom der Mama 1989	15 Jahre	k. A.
15	ALL	Vorläufer B-ALL	3 Monate	

DD=Differentialdiagnose

### **3.2.4 Therapie der onkologischen Grunderkrankung**

Die Chemotherapie mit Methotrexat erfolgte bei den Patienten mit einer Dosis von 500-8000 mg/m<sup>2</sup> über 4 bzw. 24 Stunden. Die Dosis bei Patienten, die eine orale Mukositis entwickelten, betrug 500-1500mg/m<sup>2</sup>. Zusätzlich erhielten zwei der Patienten Methotrexat intrathekal. Davon trat bei einem Patienten eine orale Mukositis auf. Neben der Hochdosis-Chemotherapie mit Methotrexat wurden am häufigsten u.a. Rituximab, Cytarabin, Vindesin und Etoposid angewandt (Tabelle 21).

Tab. 21: Chemotherapie (Einzelfalldarstellung)

Kodierung	Dauer aktueller Zyklus	Methotrexatdosis und Dauer	Weitere Chemotherapeutika in diesem Zyklus
1	7 Tage	4000mg/m <sup>2</sup> über 4h	Ifosfamid, Pegfilgrastim Zusätzlich intrathekal: Cytarabin, Dexamethason
2	5 Tage	1500mg/m <sup>2</sup> über 4h	Rituximab, Pegfilgrastim
3	15 Tage	1000 mg/m <sup>2</sup> über 24h	Rituximab Asparaginase
4	2 Tage	500 mg/m <sup>2</sup> über 24h	Asparaginase Zusätzlich intrathekal: Methotrexat, Cytarabin, Dexamethason
5	2 Tage	500 mg/m <sup>2</sup> über 24h	Pegasparaginase
6	14 Tage	1500 mg/m <sup>2</sup> über 24h	Rituximab Vindesin Dexamethason Etoposid Cytarabin Zusätzlich intrathekal: Cytarabin, Methotrexat, Dexamethason
7	2 Tage	1500 mg/m <sup>2</sup> über 24h	Pegasparaginase 6-Mercaptopurine
8	7 Tage	500 mg/m <sup>2</sup> über 24h	Rituximab Dexamethason Vindesin HD-Cytarabin Etoposid G-CSF Zusätzlich intrathekal: Liposomales Cytarabin
9	2 Tage	1500 mg/m <sup>2</sup> über 24h	Rituximab
10	2 Tage	1000 mg/m <sup>2</sup> über 4h	Rituximab
11	4 Tage	2000 mg/m <sup>2</sup> über 4h	Rituximab
12	2 Tage	4000 mg/m <sup>2</sup> über 4h	Rituximab
13	25 Tage	2x 1000 mg/m <sup>2</sup> über 4h nur 75%	Rituximab Asparaginase Filgastrim
14	1 Tag	8000 mg/m <sup>2</sup> über 24h	Rituximab Vindesin Etoposid Cytarabin Pegfilgastrim
15	12 Tage	1500 mg/m <sup>2</sup> über 4h	Vindesin Dexamethason Etoposid Cytarabin G-CSF Zusätzlich intrathekal: Methotrexat, Cytarabin, Dexamethason

G-CSF = granulocyte colony stimulating factor

### 3.2.5 Orale Mukositis

Von den 15 erfassten Patienten konnte bei sieben Patienten eine dokumentierte orale Mukositis erfasst werden. Drei der sieben Patienten waren weiblich, vier männlich. Bis auf eine Ausnahme mit einem beschriebenen Schweregrad von 2-3, wiesen alle Patienten einen niedrigen Schweregrad auf. Grad 1 wurde drei Mal dokumentiert, Grad 1-2 und Grad 2 jeweils einmal. Bei einem Patienten wurde eine orale Mukositis dokumentiert, aber keine Angabe zum Schweregrad gemacht. Bei einem Patienten wurde angegeben, dass keine orale Mukositis bestand. Bei zwei Patienten blieb fraglich, ob eine orale Mukositis bestand, da in der Patientenakte die Kurven fehlten.

Die Beobachtung des zyklusabhängigen Auftretens der oralen Mukositis im Behandlungsverlauf zeigte, dass alle sieben Patienten mit oraler Mukositis in mindestens einem der vorangegangenen Zyklen bereits eine orale Mukositis entwickelt hatten.

Sofern eine Beschreibung der oralen Mukositis vorlag, wurden Stichwörter, wie „schmerzhaft“, „gerötet“ und „Aphten“ verwendet. Für fünf Patienten wurden durch orale Mukositis bedingte Schmerzen dokumentiert. Das Auftreten weiterer Symptome im Zusammenhang mit der oralen Mukositis, wie Dysphagie, Xerostomie, Dysgeusie, Sprachschwierigkeiten oder Mangelernährung konnten anhand der Patientenakten nicht detektiert werden. Es bleibt ungeklärt, ob diese Symptome fehlten oder nicht dokumentiert wurden.

Zur Prophylaxe der oralen Mukositis wurde nach Empfehlung der Arzneimittelkommission des Klinikums der Universität München Mundspüllösungen wie Glandomed® und Caphosol® verwendet. In drei von sieben Fällen der oralen Mukositis wurde zusätzlich zu Glandomed® das Oberflächenanästhetikum Tetracain verordnet. Zur Therapie der oralen Mukositis war in zwei von sieben Fällen ein Morphin-Perfusor mit einer Flussgeschwindigkeit von 1,5 mg/h über mehrere Tage notwendig. Bei einem weiteren Patienten konnte eine einmalige Gabe von 20 gtt (guttae) Tramal der Schmerztherapie der oralen Mukositis zugeordnet werden (Tabelle 24).

In diesem Patientenkollektiv waren keine unterstützenden Maßnahmen, wie parenterale Ernährung, Magensonden oder eine PEG zur Sicherstellung der

Ernährung notwendig. Auch ernährungswirksame Infusionen, wie Glucose-Lösung über 5% kamen nicht zum Einsatz. Bei fünf von 15 Patienten war als Art der Ernährung Vollkost in der Patientenkurve dokumentiert. Darunter waren auch zwei Patienten mit oraler Mukositis. Für die anderen Patienten fanden sich keine Angaben.



Tab. 22: Daten zur oralen Mukositis (Einzelfalldarstellung Patent 1-5)

Kodierung	Zyklusabh. OM	Aktueller Zyklus/ OM Grad	Genauere Beschreibung	Schmerzen durch OM	Prophylaxe	Therapie
1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. Kurve
2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Nein
3	In 3 von 7 Zyklen	Ja / Grad 2- 3	„Schmerzhaftes Aphten in Mund und Rachen, RHW gerötet“	k. A.	10 von 14 Tagen: davon 4 Tage Glandomed® + Tetracain 3x tgl., 6 Tage Glandomed® + Tetracain 6-8x tgl., Caphosol® 3x2 Amp./p.o. an 8 von 14 Tagen	Morphin- Perfusor bis 1,5mg/h an 3 von 14 Tagen
4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	21 von 21 Tagen Glandomed®, +12 von 21 Tagen Caphosol®	Nein
5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Nein

OM = orale Mukositis; RHW = Rachenhinterwand, MSH = Mundschleimhaut; k. A. = keine Angaben

Tab. 23: Daten zur oralen Mukositis (Einzelfalldarstellung Patient 6-9)

Kodierung	Zyklusabh. OM	Aktueller Zyklus/ OM Grad	Genauere Beschreibung	Schmerzen durch OM	Prophylaxe	Therapie
<b>6</b>	In 2 von 3 Zyklen	Ja / Grad 1-2	„Aphten an MSH, gereizte NSH“	Ja	7 von 21 Tagen Glandomed®, 14 von 21 Tagen Glandomed® +Tetracain, + Caphosol® 3x2 Amp./p.o. 17 von 21 Tagen	Nein
<b>7</b>	In 4 von 9 Zyklen	Ja / Grad 1	„Leicht gerötete Schleimhaut, leichte Schleimhaut- affektionen“	k. A.	11 von 15 Tagen Glandomed®, + 4x tgl. Caphosol® 8 von 15 Tagen	Nein
<b>8</b>	In 2 von 4 Zyklen	Ja / Grad 1	k. A.	Ja	17 von 19 Tagen Glandomed® und Caphosol®	Nein
<b>9</b>	In 2 von 7 Zyklen	Ja / Grad 2	k. A.	Ja	5 von 15 Tagen Glandomed®, 8 von 15 Tagen Glandomed® + Tetracain, + Caphosol® 14 von 15 Tagen	Morphin- Perfusor bis 1,5mg/h an 6 von 15 Tagen

OM = orale Mukositis; RHW = Rachenhinterwand, MSH = Mundschleimhaut; NSH = Nasenschleimhaut; k. A. = keine Angaben

Tab. 24: Daten zur oralen Mukositis (Einzelfalldarstellung Patient 10-15)

Kodierung	Zyklusabh. OM	Aktueller Zyklus/ OM Grad	Genauere Beschreibung	Schmerzen durch OM	Prophylaxe	Therapie
10	In 2 von 2 Zyklen	Ja / Grad 1	„Beginnend bei Entlassung“	k. A.	6 von 7 Tagen Glandomed® 6x tgl., 5 von 7 Tagen Caphosol® 4x tgl.	Nein
11	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Glandomed® +Caphosol®, aber Kurve fehlt	Nein
12	k. A.	Nein	k. A.	k. A.	k. A.	Nein
13	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Glandomed® verordnet, aber nicht in Kurve eingetragen	Nein
14	k. A.	Nein	k. A.	k. A.	k. A.	Nein
15	In 1 von 3 Zyklen	Ja / k. A.	„Leichte Schmerzen im Mund, 3 Blasen in Wangentaschen“	Ja	Glandomed® in Pflegebericht dokumentiert, nicht in Kurve eingetragen	20 gtt Tramal einmalig

OM = orale Mukositis; k. A. = keine Angaben

### **3.2.6 Komplikationen**

Aus der Erhebung der Patientendaten konnten diverse Infektionen bestimmt werden. Infektionen bei Patienten mit oraler Mukositis waren eine ZVK-Infektion (zentraler Venenkatheter), eine atypische Infektion der Lunge, ein FUO (Fever of Unknown Origin) und eine Aspergillose. Letztere war bei dem Patienten schon vor der Hospitalisierung bekannt. Zwei der Patienten mit oraler Mukositis hatten Fieber. Der Ursprung einer Infektion lässt sich in den dokumentierten Fällen nicht auf eine orale Mukositis zurückführen. Keiner der Patienten entwickelte eine Sepsis. Zum Auftreten einer oralen Blutung gab es nur wenige Angaben: für einen Patienten wurde eine „blutige orale Mukositis“ dokumentiert (Tabelle 25).

### **3.2.7 Auswirkungen auf die Therapie der Grunderkrankung**

In fünf der 15 Fälle wurde in Form von Verzicht, Reduktion oder Umstellung der Medikation die Therapie der Grunderkrankung verändert. Davon waren zwei Patienten mit oraler Mukositis betroffen. In der Dokumentation gab es keinen Anhalt dafür, dass die Veränderung auf die orale Mukositis zurückzuführen war.

Tab. 25: Komplikationen (Einzelfalldarstellung)

Kodierung	Orale Blutung	Infektion	Art d. Infektion	Erreger	Fieber	T Max (°C)	Fiebersenkende Maßnahme
1	k. Kurve	Ja	Soor u. ZVK- Infektion	Staph. epidermidis, C. albicans	Ja	k. Kurve	k. Kurve
2	k. A.	Nein	k. A.	k. A.	Nein	k. A.	k. A.
3	k. A.	Nein	k. A.	k. A.	Nein	k. A.	k. A.
4	k. A.	Nein	k. A.	k. A.	Nein	k. A.	k. A.
5	k. A.	Nein	k. A.	k. A.	Nein	k. A.	k. A.
6	k. A.	Ja	Bekannte Aspergillose	Aspergillen	Nein	k. A.	k. A.
7	k. A.	Ja	Atyp. Infektion der Lunge linker OL	k. A.	Ja	38,9	Paracetamol
8	k. A.	Ja	ZVK- Infektion	Staph. Epidermidis	Nein	k. A.	k. A.
9	Blutige orale Mukositis	Nein	k. A.	k. A.	Nein	k. A.	k. A.
10	k. A.	Nein	k. A.	k. A.	Nein	k. A.	k. A.
11	k. Kurve	Ja	Bakterien im Urin	E. coli	Nein	k. Kurve	k. Kurve
12	k. A.	Ja	Unkomplizierter Herpes Zoster	k. A.	nein	k. A.	k. A.
13	k. A.	Ja	k. A.	E. coli+ wenig HHV6	Ja	38,8	Dolantin
14	k. A.	Ja	Herpes labialis	k. A.	Nein	k. A.	k. A.
15	k. A.	Ja	FUO	k. A.	Ja	39,7	Paracetamol

k. A. = keine Angaben; OL = Oberappen; HHV6 = Humanes Herpesvirus 6; FUO = Fever of Unknown Origin

### **3.2.7 Prophylaxe und Therapie der Infektionen**

Die Prophylaxe von Infektionen wurde hauptsächlich mit Sulfamethoxazol 800 mg plus Trimethoprim 160 mg an jedem zweiten Tag sowie drei bis vier Mal täglich mit Aciclovir 400 mg durchgeführt. In drei von 15 Fällen wurde zusätzlich zur Prävention von Pilzinfektionen bis zu sechs Mal täglich Amphotericin B als Suspension verabreicht. Bei fünf Patienten wurden keine Angaben zur Prophylaxe in der Patientenakte gefunden. Die therapeutische Gabe von Antiinfektiva gestaltete sich individuell den einzelnen Infektionstypen angepasst (Tabelle 26).

Tab. 26: Prophylaxe und Therapie von Infektionen (Einzelfalldarstellung)

Kodierung	Prophylaxe	Art der Infektion	Therapie
1	Sulfamethoxazol+Trimethoprim	Soor u. ZVK-Infektion	Amphotericin B, Amoxicillin+Clavulansäure
2	k. A.	k. A.	k. A.
3	Sulfamethoxazol+Trimethoprim, Aciclovir, Amphotericin B	k. A.	k. A.
4	Sulfamethoxazol+Trimethoprim, Aciclovir	k. A.	k. A.
5	k. A.	k. A.	k. A.
6	Sulfamethoxazol+Trimethoprim, Aciclovir	Bekannte Aspergillose	Tazobactam+Piperacillin, Voriconazol
7	Sulfamethoxazol+Trimethoprim	Atypische Infektion der Lunge, linker OL	Amoxicillin+Clavulansäure, Meropenem, Moxifloxacin, Vancomycin
8	Sulfamethoxazol+Trimethoprim, Aciclovir, Amphotericin B	ZVK-Infektion	k. A.
9	k. A.	k. A.	k. A.
10	k. A.	k. A.	k. A.
11	k. Kurve	Bakterien im Urin	k. Kurve
12	Sulfamethoxazol+Trimethoprim	Unkomplizierter Herpes Zoster	Aciclovir, therapeutisch
13	Sulfamethoxazol+Trimethoprim, Aciclovir	k. A.	k. A.
14	Sulfamethoxazol+Trimethoprim, Aciclovir	Herpes labialis	Aciclovir, therapeutisch
15	Sulfamethoxazol+Trimethoprim, Aciclovir, Amphotericin B	FUO	Tazobactam+Piperacillin, Clindamycin, Cefuroxim, Voriconazol, Ceftazidim, Ciprofloxacin

ZVK = zentraler Venenkatheter, OL = Oberlappen, FUO = Fever of Unknown Origin

### 3.2.8 Pflegeaufwand bei Patienten mit oraler Mukositis

Insgesamt wurde der Dokumentationsbogen zum pflegerischen Zeitaufwand von Patienten mit oraler Mukositis von fünf Pflegern und Pflegerinnen ausgefüllt. Von diesen fünf waren zwei männlich und drei weiblich. Die Berufserfahrung mit onkologischen Patienten erstreckte sich von zwei Jahren und vier Monaten bis hin zu 35 Jahren Erfahrung in der Onkologie. Die Minderheit der Befragten hat eine Zusatzausbildung im Bereich der Onkologie und keiner der Befragten hatte an einer Zusatzausbildung zum Thema orale Mukositis teilgenommen (Tabelle 27).

Tab. 27: Fragebogen zum pflegerischen Zeitaufwand bei oraler Mukositis - Unterpunkt: Ausbildung

Ausbildung	Pfleger/in 1	Pfleger/in 2	Pfleger/in 3	Pfleger/in 4	Pfleger/in 5
Berufserfahrung mit onkologischen Patienten (Jahre)	16	6	7	2 + 4 Monate	35
Zusatzausbildung im Bereich Onkologie	Nein	Nein	Nein	Onkologische Fachkompetenz	Diverse
Zusatzausbildung zum Thema OM	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Die Schätzungen des Pflegepersonals zum Zeitaufwand der einzelnen pflegerischen Tätigkeiten bei Patienten mit oraler Mukositis ergaben Zeitangaben von einer Minute bis zu 30 Minuten pro Tätigkeit. Für die Dauer eines Beratungsgesprächs über die orale Mukositis für einen Patienten mit Chemotherapie, sowie für den Zeitaufwand der Anleitung eines Patienten zur korrekten Durchführung von Prophylaxemaßnahmen wurden jeweils fünf bis zehn Minuten geschätzt. Bei diesen beiden Punkten machte ein Teil des Pflegepersonals die Anmerkung, dass die tatsächlich für diese Tätigkeiten verwendete Zeit und die Zeit, die man unter optimalen Bedingungen einplanen sollte, divergieren. Es zeigte sich eine Differenz von bis zu 15 Minuten.

Die Mundpflege bei Patienten mit oraler Mukositis von Grad 1-2 nimmt laut Schätzungen etwa zwei bis zehn Minuten in Anspruch. Bei Grad 3-4 sind es sieben bis 20 Minuten. Je nach Station wird die Gradeinteilung bis zu sieben Mal pro Woche durchgeführt und für diese wird schätzungsweise eine bis 15 Minuten benötigt.



Der Zeitaufwand für die Hilfe bei der Nahrungsaufnahme beträgt fünf bis 20 Minuten. Die Reinigung einer PEG-Sonde findet unterschiedlich häufig statt, abhängig vom Zeitpunkt der Sondenanlage. Bei frischen Sonden wird etwa ein Mal pro Schicht ein Verbandswechsel durchgeführt, im Verlauf alle zwei bis drei Tage. Die Pflege der PEG-Sonde dauert in etwa 10 bis 25 Minuten, die Reinigung schätzungsweise drei bis zehn Minuten. Die Sondierung von Nahrung kann bis zu 30 Minuten pro Schicht beanspruchen.

Die Versorgung eines Morphin-Perfusors nimmt zwei bis zehn Minuten in Anspruch und für die Vorbereitung, Kontrolle und den Wechsel von Infusionslösungen oder parenteraler Ernährung werden 7 bis 20 Minuten benötigt.

Der letzte Punkt des Fragebogens ermöglichte dem Pflegepersonal Ergänzungen und Anregungen zur oralen Mukositis zu machen. Diese Möglichkeit nutzte ein/e Pfleger/Pfleglerin für die Anmerkung, dass eine ausführliche Infobroschüre über die orale Mukositis für den Patienten hilfreich wäre und die Beratung, sowie die Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen erleichtert würden (Tabelle 28).

Tab. 28: Fragebogen zum pflegerischen Zeitaufwand bei oraler Mukositis - Unterpunkt: Pflegeaufwand

Pflegeaufwand	Pfleger /in 1	Pfleger /in 2	Pfleger /in 3	Pfleger /in 4	Pfleger /in 5
Dauer eines Beratungsgesprächs über OM (min)	5 (*20)	10	5	5 (*20)	10
Patientenanleitung für Prophylaxemaßnahmen (min)	5 (*10)	10	5	10 (*20)	10
Mundpflege bei Grad 1-2 (min/Schicht)	5	2	10	10	5
Mundpflege bei Grad 3-4 (min/Schicht)	15	10	15	20	7
Mundkontrolle von gefährdeten Patienten (min/Schicht)	1	1x/Tag	3	5	3
Verwendete Zeit für die Dokumentation (min/Schicht)	3	1	5	2	5
Wie häufig wird bei Patienten mit oraler Mukositis eine Gradeinteilung durchgeführt? (pro Woche)	k. A.	7	1-2	1-2	3
Zeitaufwand für die Gradeinteilung (min)	k. A.	k. A.	2	5	15
Zeitaufwand für die Hilfe bei der Nahrungsaufnahme (min/Schicht)	5	k. A.	20	15	15
Zeitaufwand der Pflege einer PEG-Sonde (min)	10	k. A.	20	25	15
Wie häufig muss eine PEG-Sonde gereinigt werden?	2x/Woche	alle 2 Tage	1x/Schicht	alle 2-3 Tage	alle 2 Tage
Zeitaufwand für die Reinigung der PEG-Sonde (min)	5	3	5	10	10
Zeitaufwand für die Sondierung der Nahrung (min/Schicht)	5	3	5	10	30
Gabe von i. v. Schmerzmitteln, Bsp.: Versorgung eines Morphin-Perfusors (min/Schicht)	10	2	10	5	10
Zeitaufwand für Vorbereitung, Kontrolle und Wechsel von Infusionen, Bsp.: Infusionslösungen (min/ Schicht)	10	10	20	7	20
Freitext für Ergänzungen zur oralen Mukositis	k. A.	k. A.	Hilfreich wäre eine Infobroschüre	k. A.	k. A.

\*zweite Zeitangabe: Zeit, die für diese Tätigkeit erwünscht wird

## 4. Diskussion

Die vorliegende Dissertation basiert auf einer systematischen Literaturanalyse zum Thema „Krankheitslast der oralen Mukositis“ und den Ergebnissen einer retrospektiven Beobachtungsstudie, mit dem Ziel die Krankheitslast der oralen Mukositis näher zu beschreiben.

### 4.1 Epidemiologie

In der systematischen Literaturanalyse wurde deutlich, dass die Inzidenz der oralen Mukositis stark variiert. Für die Schweregrade 1-2 zeigte sich bei den eingeschlossenen Studien eine Spannbreite von 14-77% und ein Mittelwert von 50%. In der von uns durchgeführten retrospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit Hochdosis-Methotrexat Behandlung lag die Inzidenz einer oralen Mukositis Grad 1-2 vergleichbar bei 47%. Eine Mukositis Grad 2-3 trat nur einmal und Grad 3-4 gar nicht auf. In der Literatur zeigte sich bei der Inzidenz der oralen Mukositis Grad 3-4 eine große Variation von 3% bis nahezu 100% bedingt durch unterschiedliches Studiendesign und unterschiedliche Patientenkollektive an Grunderkrankung und Behandlung. Es wurden sowohl monozentrische, als auch multizentrische Studien mit ein (Scheid et al., 2012b) bis 19 Zentren (Vagliano et al., 2011) betrachtet. Außerdem handelte es sich um prospektive (z. B. Salvadori et al., 2010) und retrospektive (z. B. Langner et al., 2008) Studien an Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen und Behandlungsschemata, also Chemotherapie, Radiotherapie und/oder HSCT.

Unterschiede der Patientenkollektive werden auch durch die Patientenanzahl deutlich. In den Studien differiert die Anzahl von 16 (Scheid et al., 2012b) bis zu 1579 (Vagliano et al., 2011) Patienten. Im Vergleich umfasst unsere Studie mit 15 Patienten ein kleines Patientenkollektiv.

In unsere Patientengruppe wurden im Zeitraum von einem Jahr alle Patienten einer Klinik mit Hochdosis-Methotrexat eingeschlossen. Ebenso sammelten Depau et al. und Langner et al. die Patientendaten eines Jahres (Depau et al., 2008; Langner et al., 2008). Milone et al. erhob die Daten über neun Jahre (Milone et al., 2000). Nomura et al. beobachteten in einer prospektiven Studie die Patienten über ein halbes Jahr (Nomura et al., 2013). Von größerer Bedeutung ist das Behandlungsmuster der Patienten. In jeder Studie wurden unterschiedliche Wirkstoffe kombiniert. Es wurden

unter anderem Alkylantien, wie Melphalan, Busulphan oder Cyclophosphamid angewendet. Aber auch Antimetabolite wie 5-Floururacil, Cytarabin und Methotrexat finden Verwendung (siehe Tabelle 2).

Zwei der eingeschlossenen Studien untersuchten die Inzidenz der oralen Mukositis unter Therapie mit Methotrexat. In einer Studie von Cutler et al. konnte unter der Gabe von Sirolimus und Tacrolimus bei Schweregrad 3-4 eine Inzidenz der oralen Mukositis von 7% festgestellt werden. Die Kombination von Tacrolimus mit Methotrexat zeigte eine Inzidenz der oralen Mukositis von 50% (Cutler et al., 2005). Ying et al. konnten ebenfalls die hohe Toxizität von Methotrexat hervorheben. Unter der Gabe von Ciclosporin A und Methotrexat zeigte sich eine Inzidenz der oralen Mukositis von 93,3%, im Vergleich dazu bei Hochdosis-Posttransplantations-Cyclophosphamid nur 25,3% (Ying et al., 2011). Fraglich bleibt beim Patientenkollektiv unserer Studie, weshalb die Schweregrade vergleichsweise niedrig sind. Die Erklärung hierfür könnte sein, dass die Inzidenz nicht nur von den verwendeten Medikamenten und Therapieregimen abhängt, sondern die individuellen Patientencharakteristika und Risikofaktoren ebenfalls ihren Einfluss auf die Genese der oralen Mukositis nehmen.

Rosen et al. zeigte bei der Verwendung von 5-Fluoracil, welches wie Methotrexat zu der Gruppe der Antimetabolite gehört, eine Inzidenz von 60% bei Schweregraden 1-2 (Rosen et al., 2006). Bei einem Vergleich muss bedacht werden, dass die Medikamente bei verschiedenen Grunderkrankungen eingesetzt werden. Dementsprechend handelt es sich bei Rosen et al. hauptsächlich um Patienten mit Kolon- oder Rektum-Adenokarzinomen. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Lymphome, sowie akute lymphozytäre Leukämien mit Methotrexat behandelt.

Eine vergleichbare Studie mit dem alleinigen Fokus auf die Grunderkrankungen Lymphome und akute lymphatische Leukämien liegt nicht vor. In einigen Fällen ist über die Grunderkrankung nur bekannt, dass es sich um hämatoonkologische Erkrankungen handelt. Angaben zu genaueren Krankheitsbildern fehlen. Langner et al. untersuchten die Inzidenz der oralen Mukositis bei Patienten mit akuten und chronischen Leukämien. Diese Patienten erlitten in 53% der Fälle eine schwere orale Mukositis, der Schweregrad 1-2 wurde nicht angegeben (Langner et al., 2008). Diese im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv hohe Inzidenz bei Schweregraden 3-4 liegt

vermutlich an der Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung, welche ein höheres Risiko für die Entstehung der oralen Mukositis darstellt.

Bei Blijlevens et al. und Salvadori et al. fanden sich unter den Grunderkrankungen explizit auch Lymphome, wie in der vorliegenden Studie. Ferner werden in diesen Studien Melphalan und/oder Polychemotherapien wie BEAM und BAVC als Therapie verwendet. Diese Konstellation macht einen Vergleich annähernd möglich. Es zeigt sich bei Schweregrad 3-4 eine Inzidenz von 42% bei Blijlevens et al. im Vergleich zu Salvadori et al. mit 44%. Des Weiteren gibt Salvadori et al. für Schweregrade 1-2 eine Inzidenz von 56% an. In unserer Studie wurde kein Melphalan angewendet, allerdings bleibt in Bezug auf die Lymphome die Grunderkrankung vergleichbar (Blijlevens et al., 2007; Salvadori et al., 2010).

Neben den Einflussgrößen Grunderkrankung und Therapieregime wird der Einfluss von Patienten-assoziierten Risikofaktoren auf die orale Mukositis und die Inzidenz diskutiert. Beispielsweise wird bei einem Alter von über 50 Jahren von einem erhöhten Risiko ausgegangen (D'Hont et al., 2006). Unsere Patienten unterliegen laut D'Hont et al. mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren einem erhöhten Risiko. Im Vergleich mit den Studien von Salvadori et al., Urbain et al., Nomura et al. und Rosen et al. mit einem Durchschnittsalter von über 50 Jahren trifft diese Aussage ebenfalls zu. Salvadori et al. liegt mit einer Inzidenz für Grad 1-2 von 56,2% am nächsten an der Inzidenz der vorliegenden Studie. Urbain et al. gibt nur die Inzidenz für Schweregrade 3-4 an und diese beträgt 20%. Nomura et al. beschreibt die höchste Inzidenz von 69% bei Grad 1-2 und Rosen et al. mit dem höchsten mittleren Alter weist eine Inzidenz von 60% auf. In einer Studie von Chansky et al. stellt das weibliche Geschlecht ein höheres Risiko für die Entstehung einer oralen Mukositis dar (Chansky et al., 2005). Weiterhin wird die Chemotherapie-induzierte Neutropenie als begünstigender Faktor für die Entstehung der oralen Mukositis betrachtet (D'Hont et al., 2006). Eine Aussage hierüber lässt unsere Studie aufgrund der fehlenden Neutropenie in unserem Patientenkollektiv nicht zu. Dies könnte ein Erklärungsansatz dafür sein, dass keine schwere orale Mukositis von Grad 3 oder 4 in unserem Patientenkollektiv zu registrieren ist.

Darüber hinaus konnten wir in unserer Studie feststellen, dass alle betroffenen Patienten in mindestens einem der vorangegangenen Chemotherapiezyklen bereits

eine orale Mukositis erlitten hatten. Dieses Ergebnis ist konform mit den Daten der Studie von Nishimura et al., die ein höheres Risiko für die Entwicklung einer oralen Mukositis bei Patienten festgestellt haben, die in vorherigen Chemotherapiezyklen bereits eine orale Mukositis erlitten hatten (Nishimura et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Vergleichbarkeit der Inzidenz dieser Studie mit den Inzidenzen aus den Studien der Literaturanalyse nur begrenzt möglich ist, da das Auftreten der oralen Mukositis multifaktoriell beeinflusst wird und die Patientenzahl unserer Studie klein ist.

## **4.2 Lebensqualität**

Die systematische Literaturanalyse zur Lebensqualität ist in der vorgelegten Arbeit von besonderer Bedeutung, da die Lebensqualität eine wichtige Komponente der Krankheitslast darstellt. In unserer Studie war es aufgrund des retrospektiven Designs nicht möglich Daten zur Lebensqualität der Patienten zu erheben.

In der systematischen Literaturanalyse wurden neun Studien eingeschlossen, in denen 11 verschiedene Messinstrumente und Fragebögen verwendet werden (siehe Tabelle 9). Diese werden immer wieder modifiziert und auf ihre Reliabilität und Validität getestet. Als Basis fungieren die Untergruppen soziales, körperliches, psychisches und funktionelles Wohlbefinden. Zusätzlich werden Fragebögen ergänzt und dem Patientenkollektiv angepasst, beispielsweise wurde der von Cheng et al. und Elting et al. verwendete FACT-G-Fragebogen in der Studie von Gautam et al. durch spezielle Fragen über den Kopf-Hals-Bereich zum FACT-HN erweitert (Cheng, 2007a; Elting et al., 2008; Gautam et al., 2013).

Zum Einfluss auf die Lebensqualität ergaben die Studien, dass sich die Schmerzen bei oraler Mukositis negativ auf die Lebensqualität ausüben und eine inadäquate Analgesie diesen Einfluss verstärkt (Elting et al., 2003). Die dabei eingeschränkte Nahrungsaufnahme vermindert die Lebensqualität noch weiter (J. W. Kim et al., 2012). Messinstrumente wie der POMS zeigen, dass die Beeinträchtigung der Stimmung infolge oraler Mukositis eine negative Beeinflussung der Lebensqualität zur Folge hat (Dodd et al., 2001). Elting et al. geht schon bei niedrigen Schweregraden von einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität aus, da die subjektive Mukositiserfahrung keinem Schweregrad zuzuordnen ist (Elting et al., 2008). Bei unserem

Patientenkollektiv mit niedrigen Schweregraden und dem Einsatz von systemischen Analgetika ist eine Verminderung der Lebensqualität nicht auszuschließen.

Insgesamt wird deutlich, dass die orale Mukositis die Lebensqualität der Patienten mindert und folglich die Krankheitslast erhöht. Die Vielfalt an Messinstrumenten zeigt den bestehenden Bedarf der Entwicklung bzw. Verfeinerung von geeigneten Messinstrumenten.

### 4.3 Ökonomie

Die ökonomischen Aspekte eines Krankheitsbildes nehmen in der Medizin an Bedeutung zu. Denn neben der ethischen Verantwortung, der jedes Krankenhaus und der Arzt unterliegt, muss auch dem wirtschaftlichen Druck standgehalten werden.

Die Studien zu den Kosten der oralen Mukositis stammen zu 83% aus den USA. Es konnte nur eine deutsche Studie mit Angaben zu den Kosten bei oraler Mukositis gefunden werden (Banz et al., 2011). Diese Kosten sind mit 312 Euro pro Ereignis einer oralen Mukositis/Pharyngitis niedrig, wobei in Studien aus den USA durch die orale Mukositis Mehrkosten von mehreren Tausend Dollar angegeben wurden. Eine Aussage über die Kosten der oralen Mukositis stellt sich im Vergleich Deutschland gegen die USA schwierig dar, da es in Deutschland hierzu bisher kaum Erhebungen gibt. Da in unserer Studie Kostentreiber, wie der Ressourcenverbrauch in Bezug auf die orale Mukositis oder die Behandlung von Infektionen, retrospektiv schlecht in Bezug auf die orale Mukositis bezogen werden konnten, musste von einer abschließenden Kostenbewertung abgesehen werden.

Bei einem Vergleich der Kostenangaben in den Studien fällt auf, dass die Kosten auf unterschiedliche Weise dargestellt werden. Es werden Gesamtkosten bei Patienten mit oraler Mukositis gegen die Gesamtkosten bei Patienten ohne orale Mukositis gestellt. Es gibt Angaben zu den Kosten pro Zyklus (Elting et al., 2003) oder Angaben zu gradabhängigen Mehrkosten (Elting et al., 2007). Des Weiteren zeigen die Studien von Nonzee et al. und Mc Caffrey et al., dass die Kosten bei verschiedenen Grunderkrankungen variieren können. In diesen Studien wurden die Kosten der oralen Mukositis bei HNC-Patienten und NSCLC-Patienten erhoben. Dabei ergaben sich Differenzen zwischen den Krankheitsbildern von 10,490 Dollar bei Nonzee et al. bzw. 8,400 Dollar bei Mc Caffrey et al. (McCaffrey et al., 2005; Nonzee et al., 2008).

Der pflegerische Zeitaufwand wird in der Literatur kaum beschrieben. Dennoch stellt er im Sinne von Personalkosten einen Faktor dar, der die ökonomische Belastung durch die orale Mukositis detaillierter beschreiben kann. Die Aufklärung der Patienten über die orale Mukositis und deren Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen ist essentiell und wirkt sich positiv auf die Früherkennung der oralen Mukositis aus. Bei den Zeiten für ein Beratungsgespräch und für die Anleitung zu Prophylaxemaßnahmen gab das Personal an mehr Zeit zu benötigen, als ihnen zur Verfügung steht. Dieses Zeitproblem geht zu Lasten des Patienten, der unter Umständen nicht ausführlich über die orale Mukositis und deren Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt wird. Weitere pflegerische Tätigkeiten wie Mundpflege oder Hilfe bei der Nahrungsaufnahme können je nach Schweregrad ebenfalls zeitaufwändig sein. Eine Verbesserung der Patientenversorgung im Bereich der oralen Mukositis könnte eventuell durch patientengerechte Informationsbroschüren, vermehrte Schulung der Pflegekräfte, verbesserte Dokumentation und Einplanung eines entsprechenden Zeitaufwandes für die zusätzliche Pflege von Patienten mit oraler Mukositis erreicht werden.

Zusammenfassend stellen sich die Kosten durch die hohe Anzahl an Studien aus den USA als monoperspektivisch betrachtete Komponente der Krankheitslast der oralen Mukositis dar. Die schwache Datenlage, die besonders retrospektive Erhebungen umfasst, bedarf der Ergänzung durch prospektive Versorgungsstudien und ist für Deutschland derzeit nicht aussagekräftig.

#### **4.4 Limitationen**

Im Wesentlichen wird diese Beobachtungsstudie dadurch limitiert, dass es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie handelt. Daher ist die Übertragung der Ergebnisse auf andere deutsche Kliniken nicht ohne weiteres sinnvoll.

Die Retrospektivität der Studie führt zu Lücken in der Datenerhebung, da die Dokumentation der oralen Mukositis nicht einheitlich geregelt ist. Beispielsweise wurde das Auftreten der oralen Mukositis in den Akten an unterschiedlichen Orten dokumentiert oder Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum konnten teilweise nicht nachvollzogen werden, wenn die dafür nötigen Dokumentationsbögen nicht gründlich ausgefüllt waren. Besonders bei der Erfassung von Mukositis-bedingten



Infektionen trifft die retrospektive Datenanalyse auf ihre Grenzen, da es rückblickend schwierig ist die tatsächliche Ursache der Infektion festzustellen.

Die geringe Fallzahl dieser Studie ist im Sinne einer Machbarkeitsstudie vertretbar. Allerdings wird die Durchführung von statistischen Berechnungen, wie Standardabweichung und Varianz weniger aussagekräftig. Aufgrund dessen haben wir diese auf ein Minimum begrenzt. Die Ergebnisse wurden in Einzelfalldarstellungen präsentiert. Somit können für jeden Patienten individuell die Daten nachvollzogen werden.

## **4.5 Ausblick**

Die orale Mukositis als belastende Nebenwirkung von Chemo- und Strahlentherapie ist ein wichtiges Thema in der Onkologie und Hämatologie.

Diese Doktorarbeit verdeutlicht den Bedarf an weiteren Erkenntnissen zur Krankheitslast der oralen Mukositis. Einige Studien beschäftigen sich mit der Inzidenz der oralen Mukositis und wenige Erhebungen zur Lebensqualität sind auffindbar. Die Kosten und somit die ökonomischen Aspekte sind ebenfalls selten erhoben worden. Besonders für Deutschland ist die Studienlage gering, daher sind weitere Untersuchungen zum Thema Krankheitslast der oralen Mukositis zu empfehlen.

In der vorliegenden Studie sollten eine systematische Literaturanalyse und die Erhebung retrospektiver Daten anhand eines Erhebungsbogens einen Überblick über die Krankheitslast der oralen Mukositis geben. Dabei sind durch das retrospektive Design einige Limitationen in der Erhebung entstanden, sodass die Kosten nicht sinnvoll ermittelt werden konnten. Dennoch ist der für diese Arbeit entwickelte Datenerhebungsbogen eine wichtige Grundlage, um in weiteren Studien die Krankheitslast der oralen Mukositis zu erfassen. Besonders die detaillierte Aufstellung von diagnostischen, prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen ermöglicht die Darstellung von Behandlungsmustern, Ressourcenverbrauch und Kosten der oralen Mukositis.

Folgende Aspekte sollten in zukünftigen Studien beachtet werden:

Es eignet sich ein prospektives Studiendesign, wodurch eine lückenhafte Dokumentation verhindert werden kann. Daten, wie die Risikofaktoren Alkohol- und

Tabakkonsum oder der Karnofsky-Index, sind prospektiv mit wenig Aufwand zu erheben.

Für die Interpretation von Infektionen als Komplikation der oralen Mukositis ist es prospektiv besser möglich einflussnehmende Faktoren zu beurteilen. Anhand des Erregerspektrums sowie der gezielten Behandlung kann festgelegt werden, welche Infektionen durch die orale Mukositis bedingt oder mitbedingt sind und welche andere Ursachen haben.

Für das Auftreten der oralen Mukositis wäre ein Erhebungsbogen für die orale Mukositis, der in die Kurve eingelegt wird, hilfreich. Dort können Ärzte und Pfleger Eintragungen machen. Hierfür wäre eine Personalschulung sinnvoll, in der ein einheitliches Vorgehen zur Erhebung und Beurteilung der oralen Mukositis vermittelt wird. Mit diesem Bogen wären Beginn, Dauer und Verlauf der oralen Mukositis deutlich besser dokumentiert als in der vorliegenden retrospektiven Variante. In dieser bleibt fraglich, ob das Auftreten einer oralen Mukositis womöglich nicht dokumentiert wurde, da es bisher keine einheitliche Möglichkeit gibt diese zu notieren. Zusätzlich können Begleitsymptome, wie z.B. Schmerzen oder Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, in einem solchen Bogen in direktem Zusammenhang mit der oralen Mukositis erfasst werden.

In Hinblick auf die Lebensqualität wäre im Rahmen einer prospektiven Studie die Auswahl eines geeigneten Messinstruments für die Lebensqualität bei oraler Mukositis wünschenswert. Hilfreich dabei ist die Auflistung der bereits verwendeten Messinstrumente, welche im Ergebnisteil der Literaturanalyse in Kapitel 2.3.2 Lebensqualität der oralen Mukositis in Tabelle 9 dargestellt werden.

Des Weiteren ist der Fragebogen zum pflegerischen Zeitaufwand ein Ansatz für eine umfangreiche Erhebung der ökonomischen Belastung der oralen Mukositis. Denn die direkten Kosten entstehen nicht allein durch Material, Medikamente und diagnostische Maßnahmen, sondern auch durch das Personal. Zunächst ist eine Kostenanalyse für das Uniklinikum Großhadern interessant. In weiteren Studien sind Kosten von mehreren Standorten in Deutschland im Vergleich sinnvoll.

## 5. Zusammenfassung

Die orale Mukositis ist eine Nebenwirkung von Chemo- und Strahlentherapien. Damit verbunden ist das Risiko für das Auftreten weiterer Komplikationen wie z.B. Infektionen und der negative Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten sowie die Behandlungskosten aus Sicht des Leistungserbringers. Ziel dieser Arbeit war es, die Krankheitslast der oralen Mukositis in Bezug auf Epidemiologie, Behandlung, Lebensqualität und ökonomische Aspekte darzustellen. Hierzu wurden komplementäre methodische Ansätze gewählt. Eine systematische Literaturrecherche/-analyse nach Richtlinien des Health Technology Assessments, eine retrospektive Analyse von Daten aus der klinischen Routineversorgung und eine Befragung von Pflegepersonal.

Die systematische Literaturrecherche erzielte initial 420 Treffer zu oraler Mukositis und Epidemiologie. Davon waren nach genauer Analyse nur 17 Studien verwertbar, da die restlichen 403 Treffer die Einschlusskriterien wie z. B. das Alter nicht erfüllten oder kein Zusammenhang zur oralen Mukositis bestand. Diese 17 Studien stammen aus den USA (4), Deutschland (3), Italien (3), Argentinien (2), Japan (2) und jeweils eine aus Polen, Österreich und den Niederlanden. Die Studien weisen eine Inhomogenität der Studiendesigns und der Patientenpopulationen auf. Insgesamt kann man sagen, dass sich die orale Mukositis bei onkologischen Patienten mit unterschiedlichen Therapieregimen für Grad 1-2 in einer Bandbreite von 14-77% bewegt und durchschnittlich bei 50% liegt. Für Grad 3-4 zeigt sich eine Häufigkeit der oralen Mukositis zwischen 3% und 93%.

Zu oraler Mukositis und Lebensqualität ergab die systematische Literaturrecherche 244 Treffer. Davon konnten nur neun Studien verwendet werden, da es bei einem Großteil der Studien keinen Hinweis auf eine Erhebung der Lebensqualität gab oder weitere Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden. Von diesen neun Studien stammen 44% aus den USA, für Deutschland konnte keine Studie gefunden werden. Die Studien weisen Patientenzahlen zwischen 75 und 599 Patienten auf. Es wurden 12 verschiedene Messinstrumente verwendet, die zum Teil ähnliche Subskalen wie psychisches, körperliches oder soziales/familiäres Wohlbefinden verwenden. Ernährung und Symptomkontrolle wurden ebenfalls betrachtet. Dabei unterscheiden sich die Fragebögen in ihrem rückblickenden Befragungszeitraum von 24 Stunden bis

zu einer Woche oder durch spezifische Fragen zum Kopf-/Halsbereich. In fünf von neun Studien wurde der FACT-G oder seine erweiterte Version für den Kopf-/Halsbereich (FACT-HN) verwendet.

Die systematische Literaturrecherche zu oraler Mukositis und Kosten erzielte 120 Treffer. Davon waren nur sechs Studien verwertbar, da entweder keine Kostenerhebung erkenntlich war oder weitere Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden. Die Studiendesigns und die Patientenzahl zwischen 29 und 599 Patienten waren inhomogen. Die Studien aus den USA zeigen Mehrkosten der oralen Mukositis von 1,700 bis 223,426 Dollar (1,585 bis 208,318 Euro, Wechselkurs vom: 22.04.2015). Diese Mehrkosten werden teilweise pro Zyklus angegeben. In zwei Studien handelt es sich um Mehrkosten abhängig vom Schweregrad der oralen Mukositis. Von den sechs Studien stammen 83% aus den USA und nur eine Studie gibt Ergebnisse zu den Kosten in Deutschland an. In dieser Studie werden für NSCLC-Patienten mit Erlotinib- oder Permetrexed-Therapie aus der Payer-Perspektive Kosten von 312 Euro pro Ereignis einer Mukositis/ Stomatitis von Grad 3/4 angegeben.

Zur oralen Mukositis und dem pflegerischen Zeitaufwand ergab die systematische Literaturrecherche keine Treffer.

Im empirischen Teil dieser Arbeit wurden 24 Patienten, die mit Hochdosis-Methotrexat im Klinikum der Universität München behandelt wurden, für die retrospektive Analyse identifiziert. Davon konnten nur von 15 Patienten Daten für die Auswertung eingeschlossen werden, da nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt wurden oder Patientenakten zur Dokumentation nicht vorlagen. Von diesen Patienten waren acht an einem Lymphom und sieben an einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankt.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 61 Jahren (35-78 Jahre). Acht (53%) der Patienten waren weiblich. Risikofaktoren wie Tabak-, Alkoholkonsum und der Karnofsky-Index konnten aufgrund inkompletter Daten nicht erhoben werden. Eine Neutropenie war für keinen der Patienten in den vorliegenden Unterlagen bekannt. Bei sieben Patienten konnte eine dokumentierte orale Mukositis erfasst werden. Der höchste dokumentierte Schweregrad betrug 2-3. Bei einem Patienten wurden keine Angaben zum Schweregrad dokumentiert, Schweregrad 1 wurde drei Mal, Schweregrad 1-2, 2 und 2-3 wurden jeweils einmal erhoben. Zu einem Patienten wurden keine Angaben zum Schweregrad gemacht. Bei den Patienten mit oraler Mukositis wurden Dosierungen von Methotrexat von 500-1500 mg/m<sup>2</sup> über 4 bzw. 24

Stunden registriert. Es konnte festgestellt werden, dass alle von oraler Mukositis betroffenen Patienten in mindestens einem vorangegangenen Chemotherapiezyklus bereits eine orale Mukositis gehabt hatten.

Die Prophylaxe der oralen Mukositis wurde in unserem Patientenkollektiv mit Glandomed® und Caphosol® durchgeführt. Eine Infektionsprophylaxe erfolgte in der Regel mit Sulfamethoxazol 800 mg plus Trimethoprim 160 mg an jedem zweiten Tag sowie drei bis vier Mal täglich mit Aciclovir 400 mg. In drei Fällen kam zur Prävention von Pilzinfektionen die Gabe von Amphotericin B hinzu. Komplikationen wie Infektionen konnten nicht mit der oralen Mukositis in Zusammenhang gebracht werden.

Schmerzen bei Patienten mit oraler Mukositis wurden bei fünf Patienten dokumentiert. Zur therapeutischen Behandlung wurde bei drei Patienten Tetracain verabreicht und bei zwei Patienten mit oraler Mukositis (Grad 2 und Grad 2-3) kam ein Morphin-Perfusor zum Einsatz.

Der pflegerische Zeitaufwand bei Patienten mit oraler Mukositis wurde anhand der Befragung des Pflegepersonals mittels eines standardisierten Fragebogens festgestellt. Ein Beratungsgespräch sowie die Anleitung zur Durchführung von Prophylaxemaßnahmen benötigt jeweils 5 bis 10 Minuten. Die Mundpflege nimmt pro Schicht für Grad 1-2 etwa 2 bis 10 Minuten in Anspruch, für Grad 3 bis 4 circa 7 bis 20 Minuten. Die Gradeinteilung wird 1 bis 7-mal pro Woche durchgeführt und mit jeweils 2 bis 15 Minuten Zeitaufwand geschätzt. Für Hilfe bei der Nahrungsaufnahme werden 5 bis 20 Minuten pro Schicht angegeben.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die einzelnen Komponenten der Krankheitslast der oralen Mukositis. Die Inzidenz der oralen Mukositis, sowohl aus der systematischen Literaturrecherche, als auch aus der retrospektiven Datenanalyse verdeutlichen, dass die orale Mukositis im klinischen Alltag eines onkologischen bzw. hämatologischen Patienten vermehrt vorkommt. Die Lebensqualität der Patienten wird durch die orale Mukositis negativ beeinflusst, wie die Studien hierzu zeigen. Die ökonomischen Analysen ergeben, dass das Auftreten der oralen Mukositis mit einem vermehrten Ressourcenverbrauch und erhöhten Kosten verbunden ist. Hierzu tragen auch die Personalkosten bei, die durch den pflegerischen Zeitaufwand entstehen. Eine gute Prophylaxe ist daher essentiell für die Reduktion des Auftretens der oralen Mukositis und der damit verbundenen Komplikationen, der Steigerungen im

Ressourcenverbrauch und der Kosten. Des Weiteren wird deutlich, dass durch die retrospektive Art der Datenanalyse eine Erhebung von Komplikationen der oralen Mukositis, wie z. B. Infektionen, nur begrenzt oder kaum möglich ist.

Insgesamt besteht bisher eine geringe Datenlage zur Krankheitslast der oralen Mukositis. Die vorliegende Arbeit bietet eine Basis für notwendige prospektive Studien zur oralen Mukositis. Dazu dient der erstellte Datenerhebungsbogen der epidemiologischen Analyse, der Darstellung von Behandlungsmustern und des Ressourcenverbrauchs, sowie der Untersuchung der ökonomischen Komponente der oralen Mukositis. Letztere wird ergänzt durch den Fragebogen zum pflegerischen Zeitaufwand. Ferner zeigt die systematische Literaturrecherche/ -analyse zur Lebensqualität eine Reihe von Messinstrumenten, die für Erhebungen in zukünftigen Studien herangezogen werden können.

## 6. Literaturverzeichnis

- Alterio, D., Jereczek-Fossa, B. A., Fiore, M. R., Piperno, G., Ansarin, M., & Orecchia, R. (2007). Cancer treatment-induced oral mucositis. *Anticancer Res*, 27(2), 1105-1125.
- Augustin, M., Amon, U., Bullinger, M., & Gieler, U. (2000). Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatology and Psychosomatics/Dermatologie und Psychosomatik*, 1(2), 76-82.
- Balducci, L., & Extermann, M. (2000). Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*, 5(3), 224-237.
- Banz, K., Bischoff, H., Brunner, M., Chouaid, C., de Castro Carpeno, J., de Marinis, F., et al. (2011). Comparison of treatment costs of grade 3/4 adverse events associated with erlotinib or pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Germany, France, Italy, and Spain. *Lung Cancer*, 74(3), 529-534.
- Barasch, A., & Peterson, D. E. (2003). Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*, 39(2), 91-100.
- Bhatt, V., Vendrell, N., Nau, K., Crumb, D., & Roy, V. (2010). Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract*, 16(3), 195-204.
- Blijlevens, N., McCann, S., Bacon, P., Cinneide, R., Quinn, B., Schwenkglenks, M., et al. (2007). Prospective Oral Mucositis Audit (POMA): determinants of severe oral mucositis incidence and duration. [Meeting]. *Bone Marrow Transplantation*, 39(Suppl. 1), S49.
- Blijlevens, N. M., Logan, R. M., & Netea, M. G. (2009). Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 63(suppl 1), i36-i40.
- Brasil, C. M. V., Serpa, M. S., de Franca, T. R. T., & de Castro, J. F. L. (2012). Management of oral mucositis. [Review]. *Archive of Oncology*, 20(3-4), 57-61.
- Brown, C. G., & Wingard, J. (2004). Clinical consequences of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs*, 20(1), 16-21.
- Bullinger, M. (2000). Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43(3), 190-197.
- Cerchiatti, L. C., Navigante, A. H., Lutteral, M. A., Castro, M. A., Kirchuk, R., Bonomi, M., et al. (2006). Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(5), 1330-1337.

- Cerchietti, L. C. A., Navigante, A. H., Bonomi, M. R., Zaderajko, M. A., Menéndez, P. R., Pogany, C. E., et al. (2002). Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*, 95(10), 2230-2236.
- Chan, A., & Ignoffo, R. J. (2005). Survey of topical oral solutions for the treatment of chemo-induced oral mucositis. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 11(4), 139-143.
- Chansky, K., Benedetti, J., & Macdonald, J. S. (2005). Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer*, 103(6), 1165-1171.
- Cheng, K. K. (2007a). Oral mucositis and quality of life of Hong Kong Chinese patients with cancer therapy. *Eur J Oncol Nurs*, 11(1), 36-42.
- Cheng, K. K. (2007b). Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. *J Clin Nurs*, 16(11), 2114-2121.
- Cheng, K. K., Leung, S. F., Liang, R. H., Tai, J. W., Yeung, R. M., & Thompson, D. R. (2010). Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 18(11), 1477-1485.
- Clarkson, J. E., Worthington, H. V., Furness, S., McCabe, M., Khalid, T., & Meyer, S. (2010). Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*(8), Cd001973.
- Cutler, C., Li, S., Kim, H., Laglenne, P., Ford, C., Ho, V., et al. (2005). Oral mucositis incidence and severity after methotrexate-and non-methotrexate-containing GVHD prophylaxis regimens. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11(2), 3.
- D'Hont, L., Lonachy, C., Andre, M., & Canon, J.-L. (2006). Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Ther Clin Risk Manag*, 2(2), 159-168.
- Depau, C., Baronciani, D., Pettinau, M., Fanni, A., Micheletti, M., Drera, M., et al. (2008). Ability of palifermin to decrease incidence and severity of oral mucositis in patients with haematologic malignancies receiving high-dose chemotherapy conditioning for autologous stem cell transplantation. [Meeting]. *Bone Marrow Transplantation*, 41(Suppl. 1), S91-S92.
- Deutsche Krebshilfe e. V. (2013). Krebszahlen Krebs in Deutschland. Retrieved 29.11.2013, 2013, from <http://www.krebshilfe.de/wir-informieren/ueber-krebs/krebszahlen.html>
- Diepgen, T. L. (2008). *Grundwissen Epidemiologie, medizinische Biometrie und medizinische Informatik* (1. ed.). Schweiz, Bern: Verlag Hans Huber.



- Dodd, M. J., Dibble, S., Miaskowski, C., Paul, S., Cho, M., MacPhail, L., et al. (2001). A Comparison of the Affective State and Quality of Life of Chemotherapy Patients Who Do and Do Not Develop Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21(6), 498-505.
- Donnelly, J. P., Bellm, L. A., Epstein, J. B., Sonis, S. T., & Symonds, R. P. (2003). Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *The Lancet infectious diseases*, 3(7), 405-412.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., & Stoddart, G. L. (2007). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programms* (3. ed.). England, Oxford: Oxford University Press.
- Duncan, G. G., Epstein, J. B., Tu, D., El Sayed, S., Bezjak, A., Ottaway, J., et al. (2005). Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck*, 27(5), 421-428.
- Elting, L. S., Cooksley, C., Chambers, M., Cantor, S. B., Manzullo, E., & Rubenstein, E. B. (2003). The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*, 98(7), 1531-1539.
- Elting, L. S., Cooksley, C. D., Chambers, M. S., & Garden, A. S. (2007). Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(4), 1110-1120.
- Elting, L. S., Keefe, D. M., Sonis, S. T., Garden, A. S., Spijkervet, F. K., Barasch, A., et al. (2008). Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*, 113(10), 2704-2713.
- EORTC. (1995). EORTC QLQ-C30 (version 3). Retrieved 27.04.2015, 2015, from [http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen\\_qlq-c30\\_english.pdf](http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf)
- Epstein, J. B., Beaumont, J. L., Gwede, C. K., Murphy, B., Garden, A. S., Meredith, R., et al. (2007). Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire-head and neck cancer, a patient-reported outcomes questionnaire. *Cancer*, 109(9), 1914-1922.
- Epstein, J. B., & Schubert, M. M. (2004). *Managing pain in mucositis*. Paper presented at the Seminars in oncology nursing.
- Facchini, L., Martino, R., Ferrari, A., Pinana, J. L., Valcarcel, D., Barba, P., et al. (2012). Degree of mucositis and duration of neutropenia are the major risk factors for early post-transplant febrile neutropenia and severe bacterial infections after reduced-intensity conditioning. [Clinical Trial]. *European Journal of Haematology*, 88(1), 46-51.
- FACIT (2007). FACT-G / FACT-H&N / FACIT-F. Retrieved 23.04.2015, 2015, from <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>

- Feyer, P., Bruns, F., Dörr, W., Fraunholz, I., Grötz, K., Heide, J., et al. (2006). *Leitlinien in der Radioonkologie*: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
- Gautam, A. P., Fernandes, D. J., Vidyasagar, M. S., Maiya, A. G., & Nigudgi, S. (2013). Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*, 21(5), 1421-1428.
- Georgiou, M., Patapatiou, G., Domoxoudis, S., Pistevou-Gompaki, K., & Papanikolaou, A. (2012). Oral Mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia*, 16(3), 215-216.
- Grazziutti, M. L., Dong, L., Miceli, M. H., Krishna, S. G., Kiwan, E., Syed, N., et al. (2006). Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant*, 38(7), 501-506.
- Güthlin Dipl Psych, C. (2006). Die Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität: ausgewählte psychometrische Analysen und Anwendungsprobleme.
- Harris, D. J. (2006). Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag*, 2(3), 251-258.
- Harris, D. J., Eilers, J., Harriman, A., Cashavelly, B. J., & Maxwell, C. (2008). Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*, 12(1), 141-152.
- Hartmann, J. T., Dörr, W., Steingraber, M., & Grötz, K. A. (2007). *Schleimhauttoxizität*: Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2014). Allgemeine Methoden, *Entwurf für Version 4.2 vom 18.06.2014*. Köln.
- Keefe, D. M., Schubert, M. M., Elting, L. S., Sonis, S. T., Epstein, J. B., Raber-Durlacher, J. E., et al. (2007). Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*, 109(5), 820-831.
- Khan, S. A., & Wingard, J. R. (2001). Infection and mucosal injury in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr*(29), 31-36.
- Kim, J., Sohn, S., Kim, D., Baek, J., Chae, Y., Bae, N., et al. (2005). *Effectiveness of transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation*. Paper presented at the Transplantation proceedings.
- Kim, J. W., Cha, Y., Kim, S. J., Han, S. W., Oh, D. Y., Lee, S. H., et al. (2012). Association of oral mucositis with quality of life and symptom clusters in patients with solid tumors receiving chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 20(2), 395-403.

- Köstler, W. J., Hejna, M., Wenzel, C., & Zielinski, C. C. (2001). Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 51(5), 290-315.
- Lalla, R. V., Latortue, M. C., Hong, C. H., Ariyawardana, A., D'Amato-Palumbo, S., Fischer, D. J., et al. (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*, 18(8), 985-992.
- Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2008). Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*, 52(1), 61-77, viii.
- Langner, S., Staber, P. B., Schub, N., Gramatzki, M., Grothe, W., Behre, G., et al. (2008). Palifermin reduces incidence and severity of oral mucositis in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 42(4), 275-279.
- McCaffrey, K. R., Patel, U., Rosen, F., Carson, K. R., Okano, G. J., Auto, H., et al. (2005). Inpatient and outpatient costs for head and neck (HNC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with oral mucositis (OM) and/or esophagitis who undergo chemoradiotherapy. [Meeting]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(2, Suppl. 1), S186-S187.
- Milone, G. A., Michelet, M., Dignani, M. C., Desmery, P. M., Juni, M., & Pavlovsky, S. (2000). Incidence of oral mucositis in patients receiving autologous transplantation with Busulfan/Cyclophosphamide. Degree and severity. [Meeting]. *Blood*, 96(11 Part 2), 332b.
- Mosel, D. D., Bauer, R. L., Lynch, D. P., & Hwang, S. T. (2011). Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis*, 17(6), 550-559.
- Murphy, B. A. (2007). Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. [Review]. *The Journal of Supportive Oncology*, 5(9 Suppl 4), 13-21.
- Naidu, M. U., Ramana, G. V., Rani, P. U., Mohan, I. K., Suman, A., & Roy, P. (2004). Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*, 6(5), 423-431.
- Napeñas, J. J., Brennan, M. T., Bahrani-Mougeot, F. K., Fox, P. C., & Lockhart, P. B. (2007). Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103(1), 48-59.
- Nasilowska-Adamska, B., Rzepecki, P., Manko, J., Czyz, A., Markiewicz, M., Fedorowicz, I., et al. (2006). The significance of palifermin (Kepivance) in reduction of oral mucositis (OM) incidence and acute graft versus host disease (aGvHD) in patients with hematological diseases undergoing HSCT. [Meeting]. *Blood*, 108(11, Part 1), 840A-841A.
- Nicola, P., Romani, C., Cupelli, L., Scaramucci, L., Tendas, A., Dentamaro, T., et al. (2007). Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica*, 92(2), 222-231.

- Nishimura, N., Nakano, K., Ueda, K., Kodaira, M., Yamada, S., Mishima, Y., et al. (2012). Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Supportive Care in Cancer*, 20(9), 2053-2059.
- Nomura, M., Kamata, M., Kojima, H., Hayashi, K., & Sawada, S. (2013). Irsogladine maleate reduces the incidence of fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis. *Annals of Oncology*, 24(4), 1062-1066.
- Nonzee, N. J., Dandade, N. A., Patel, U., Markossian, T., Agulnik, M., Argiris, A., et al. (2008). Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis : results from a Northwestern University Costs of Cancer Program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a Veterans Administration hospital, or a comprehensive cancer care center. *Cancer*, 113(6), 1446-1452.
- Owlia, F., kazem Kazemeini, S., & Gholami, N. (2012). Prevention and Management of Mucositis in Patients With Cancer: a Review Article. *Iranian Journal of Cancer Prevention*, 5(4), 216-220.
- Panghal, M., Kaushal, V., Kadayam, S., & Yadav, J. P. (2012). Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols. *BMC Oral Health*, 12(22), 22.
- Parulekar, W., Mackenzie, R., Bjarnason, G., & Jordan, R. C. K. (1998). Scoring oral mucositis. *Oral Oncology*, 34(1), 63-71.
- Peterson, D., Öhrn, K., Bowen, J., Fliedner, M., Lees, J., Loprinzi, C., et al. (2013). Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*, 21(1), 327-332.
- Peterson, D. E., Bensadoun, R. J., & Roila, F. (2011). Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 22 Suppl 6, vi78-84.
- Rose-Ped, A. M., Bellm, L. A., Epstein, J. B., Trotti, A., Gwede, C., & Fuchs, H. J. (2002). Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs*, 25(6), 461-467; quiz 468-469.
- Rosen, L. S., Abdi, E., Davis, I. D., Gutheil, J., Schnell, F. M., Zalcberg, J., et al. (2006). Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 24(33), 5194-5200.
- Rubenstein, E. B., Peterson, D. E., Schubert, M., Keefe, D., McGuire, D., Epstein, J., et al. (2004). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, 100(9 Suppl), 2026-2046.

- Russo, G., Haddad, R., Posner, M., & Machtay, M. (2008). Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. [Review]. *Oncologist*, 13(8), 886-898.
- Salvadori, U., Stefani, P. M., Furlan, A., Danesin, C., Gottardi, M., Zanetti, F., et al. (2010). Prospective single-centre study of oral mucositis incidence and complications in autologous stem cell transplantation. [Conference Abstract]. *Bone Marrow Transplantation*, 45, S398.
- Scardina, G. A., Pisano, T., & Messina, P. (2010). Oral mucositis. Review of literature. [Review]. *New York State Dental Journal*, 76(1), 34-38.
- Scheid, C., Holtick, U., Theurich, S., Chemnitz, J., Leitzke, S., Rothe, A., et al. (2012b). Incidence and severity of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with busulfan-containing conditioning is depending on application route and dose. [Conference Abstract]. *Onkologie*, 35, 129-130.
- Scheid, C., Hormann, V., Herter-Sprie, G., Hubel, K., Holtick, U., Theurich, S., et al. (2012a). Prophylactic oral calcium-phosphate rinse reduces the incidence and severity of mucositis after autologous stem cell transplantation with BEAM conditioning. [Conference Abstract]. *Onkologie*, 35, 74.
- Schlesinger-Raab, A. (2010). *Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten mit malignem Melanom und Mammakarzinom im Vergleich*. Imu.
- Schumacher, J., Klaiberg, A., & Brähler, E. (2003). *Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden—Eine Einführung*. Paper presented at the Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe.
- Scully, C., Sonis, S., & Diz, P. D. (2006). Oral mucositis. *Oral Dis*, 12(3), 229-241.
- Shih, A., Miaskowski, C., Dodd, M. J., Stotts, N. A., & MacPhail, L. (2003). Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. [Review]. *Cancer Nursing*, 26(3), 222-229.
- Silverman, S., Jr. (2007). Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol*, 5(2 Suppl 1), 13-21.
- Sonis, S. T. (2004b). The pathobiology of mucositis. [Review]. *Nature Reviews Cancer*, 4(4), 277-284.
- Sonis, S. T. (2011). Oral mucositis. *Anticancer Drugs*, 22(7), 607-612.
- Sonis, S. T., Elting, L. S., Keefe, D., Peterson, D. E., Schubert, M., Hauer-Jensen, M., et al. (2004a). Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*, 100(9 Suppl), 1995-2025.
- Spielberger, R., Stiff, P., Bensinger, W., Gentile, T., Weisdorf, D., Kewalramani, T., et al. (2004). Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *New England Journal of Medicine*, 351(25), 2590-2598.

- Stiff, P. J., Emmanouilides, C., Bensinger, W. I., Gentile, T., Blazar, B., Shea, T. C., et al. (2006). Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *J Clin Oncol*, 24(33), 5186-5193.
- Strobel, E.-S., Bauchmüller, K., Ihorst, G., & Engelhardt, M. (2007). Frequency, severity and risk factors for oral mucositis after BEAM conditioning and autologous peripheral blood stem cell transplantation: A single center analysis and review of the literature. *Leukemia & Lymphoma*, 48(11), 2255-2260.
- Ulrich, C. M., Yasui, Y., Storb, R., Schubert, M. M., Wagner, J. L., Bigler, J., et al. (2001). Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*, 98(1), 231-234.
- Urbain, P., Raynor, A., Bertz, H., Lambert, C., & Biesalski, H. K. (2012). Role of antioxidants in buccal mucosa cells and plasma on the incidence and severity of oral mucositis after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*, 20(8), 1831-1838.
- Vagliano, L., Feraut, C., Gobetto, G., Trunfio, A., Errico, A., Campani, V., et al. (2011). Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplantation*, 46(5), 727-732.
- van der Beek, K., & van der Beek, G. (2011). *Gesundheitsökonomik* (1. ed.). Deutschland, München: Oldenburg Wissenschaftsverlag GmbH.
- Vera-Llonch, M., Oster, G., Ford, C. M., Lu, J., & Sonis, S. (2007). Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Supportive Care in Cancer*, 15(5), 491-496.
- Vera-Llonch, M., Oster, G., Hagiwara, M., & Sonis, S. (2006). Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*, 106(2), 329-336.
- Vissink, A., Jansma, J., Spijkervet, F. K., Burlage, F. R., & Coppes, R. P. (2003). Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*, 14(3), 199-212.
- von Troschke, J., & Mühlbacher, A. (2005). *Grundwissen Gesundheitsökonomie Gesundheitssystem Öffentliche Gesundheitspflege* (1. ed.). Schweiz, Bern: Verlag Hans Huber.
- Weiß, C., & Rzany, B. (2008). *Basiswissen medizinische Statistik* (4. ed.). Deutschland, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Wong, P. C., Dodd, M. J., Miaskowski, C., Paul, S. M., Alice Bank, K., Shiba, G. H., et al. (2006). Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *Journal of pain and symptom management*, 32(1), 27-37.

- Worthington, H. V., Clarkson, J. E., Bryan, G., Furness, S., Glenny, A. M., Littlewood, A., et al. (2011). Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd000978.
- Ying, W., Douglas, T. T., Durakovic, N., Brovitz-Palmer, S., Thomas, L. L., Jones, R. J., et al. (2011). Low incidence of severe mucositis after myeloablative, HLA-matched bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. [Conference Abstract]. *Blood*, 118 (21).

## 7. Anhang

### 7.1 Datenerhebungsbogen der retrospektiven Beobachtungsstudie

Station	Kodierungsnummer	Fallnummer

#### 1. Ein- und Ausschlusskriterien

##### 1.1 Einschlusskriterien

Patientenalter  $\geq 18$  Jahre

Ja	Nein

Stationärer Aufenthalt

--	--

Hochdosischemotherapie mit Methotrexat ( $>500/\text{m}^2$ )

--	--

##### 1.2 Ausschlusskriterien

Karzinom im Kopf-Hals-Bereich

Ja	Nein

Operativer Eingriff im Mundbereich

--	--

#### 2. Krankenhausaufenthalt

##### 2.1 Aufnahmegrund

2.1.1 Hochdosischemotherapie mit Methotrexat

Ja	Nein

2.1.2 Orale Mukositis

--	--

2.1.3 Andere: \_\_\_\_\_

##### 2.2 Daten über den stationären Aufenthalt

2.2.1 Beginn

DD	MM	YYYY

2.2.2 Ende

--	--	--

2.2.3 Intensivstation Beginn

--	--	--

2.2.4 Intensivstation Ende

--	--	--



2.2.5 Patient während Krankenhausaufenthalt verstorben

Ja	Nein

2.2.5.1 Todesursache: \_\_\_\_\_

### 3. Demographie und Risikofaktoren

#### 3.1 Demographie

3.1.1 Alter  Jahre3.1.2 Geschlecht 

m	w
---	---

3.1.3 Karnofsky-Index  %3.1.4 ECOG  (0-5)3.1.5 Gewicht bei Aufnahme  kg3.1.6 Gewicht bei Entlassung  kg3.1.7 Größe  cm3.1.8 BMI bei Aufnahme  kg/cm<sup>2</sup>3.1.9 BMI bei Entlassung  kg/cm<sup>2</sup>

#### 3.2 Risikofaktoren der oralen Mukositis

3.2.1 Tabakkonsum

Ja	Nein	k. A.

3.2.2 Alkoholkonsum

--	--	--

Genaue Angaben: \_\_\_\_\_

3.2.3 vorbestehende orale Läsion/ Mukositis

--	--	--

3.2.4 Orale Erkrankung (z. B. Xerostomie, Speicheldrüsenunterfunktion)

--	--	--

3.2.5 Zahnprothese

--	--	--

3.2.6 Niedriger Leukozytenausgangswert (&lt;1000/μl)

--	--	--

3.2.6.1 Leukozytenausgangswert

	/μl
--	-----

3.2.7 Niedriger Neutrophilenausgangswert (&lt;500/μl)

--	--	--

3.2.7.1 Neutrophilenausgangswert

 µ/l**4. Komorbiditäten**

4.1 Hat der Patient Komorbiditäten?

Ja	Nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Wenn ja, welche?

4.2 Autoimmunologische Erkrankung

Welcher Art? \_\_\_\_\_

4.3 Gastrointestinale Erkrankungen

4.4 Diabetes mellitus

4.5 Andere: \_\_\_\_\_

---



---

**5. Klinische Charakteristika**

5.1 Erstdiagnose

DD	MM	YYYY
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

5.2 Art der onkologischen Erkrankung

☐ Lymphom☐ B-ALL☐ Osteosarkom☐ Andere: \_\_\_\_\_

---



---

Genaue Diagnose: \_\_\_\_\_

5.3 Stadium der onkologischen Grunderkrankung

TNM-Klassifikation

T	N	M
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	I	II	III	III1	III2	IV	A	B
Ann-Arbor-Klassifikation	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## 6. Therapie der onkologischen Grunderkrankung

### 6.1 Chemotherapie

6.1.1 Aktuelle Chemotherapie Beginn

DD	MM	YYYY

6.1.3 Anzahl der Zyklen seit Erstdiagnose

6.1.4 Zyklusabhängiges Auftreten der oralen Mukositis

Zyklus	Ja/ Grad	k. A.	Zyklus	Ja/ Grad	k. A.	Zyklus	Ja/ Grad	k. A.
1			4			7		
2			5			8		
3			6			9		

6.1.5 Art und Dosis der Chemotherapie

Produktname	Wirkstoff	Dosis	Datum Beginn	Datum Ende

## 7. Art der Mukositisprophylaxe

	Wirkstoff	Dosis	Datum Beginn	Datum Ende
<b>Mundspülungen</b>				
NaCl-0,9%-Lösung	NaCl			
Ringerlösung	K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Cl <sup>-</sup>			
Bicarbonatlösung	HCO <sup>3-</sup>			
	Benzydamin			
<b>Medikamente</b>				
	Palifermin			
	Amifostin			
	Folinsäure			

Sonstige therapeutische Maßnahmen				
Weitere:				

Quellen: Peterson, D. E., Bensadoun, R. J., & Roila, F. (2011). Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 22 Suppl 6, vi78-84.

Strobach, Dr. D. (2009). Empfehlungen der Arzneimittelkommission zur Mukositisprophylaxe und -therapie unter Radio- und/ oder Chemotherapie im Klinikum der Universität München.

## 8. Orale Mukositis

8.1 Diagnostiziert

Ja	Nein

8.2 Genaue Beschreibung

---



---



---

8.3 Grad der Mukositis nach CTCAE

 (1-5)

8.4 Beginn der Mukositis

DD	MM	YYYY

8.5 Symptome der oralen Mukositis während des stationären Aufenthalts

Ja	Nein	k. A.
----	------	-------

8.5.1 Schmerzen

--	--	--

8.5.2 Dysphagie

--	--	--

8.5.3 Xerostomie

--	--	--

8.5.4 Dysgeusie

--	--	--

8.5.5 Sprachschwierigkeiten

--	--	--

8.5.6 Mangelernährung

--	--	--

## 8.7 Therapie der oralen Mukositis

## 8.7.1 Schmerztherapie

Wirkstoff	Dosis		Datum Beginn	Datum Ende	k. A.
Mundspülungen					
Lidocain- Mundspülung 0,1%					
Lidocain-Mundspülung 0,2%					
Analgetika	i.v.	oral			
Morphium-Gel					
	Gesamtdosis				
Morphin-Perfusor					
Morphintropfen					

## 8.7.2 Unterstützende Maßnahmen zur Sicherstellung der Ernährung

Art	Produktname	Datum Beginn/ Anlage	Datum Ende/ Entfernung	k. A.
Weiche Kost				
Flüssige Kost				
Infusionen				
	NaCl			
	Nabic			
Parenterale Ernährung				
Magensonde				
PEG				
Zusatznahrung				
Weitere:				

## 9. Komplikationen

### 9.1 Infektionen

Ja	Nein	k. A.

#### 9.1.1 Wenn ja, welche?

---

#### 9.1.2 Welcher Erreger?

---

#### 9.1.3 Fieber

Ja	Nein

#### 9.1.4 Dauer von bis

DD	MM	YYYY

#### 9.1.5 Höchsttemperatur bis

	°C
--	----

#### 9.1.6 Diagnostik

	Diagnostische Maßnahmen	Datum	Anzahl der Durchführungen
Allgemeine Untersuchung	Körperliche Untersuchung		
Labor			
Kleines Blutbild			
Differential-Blutbild			
Elektrolyte	Na+		
	K+		
	Cl-		
	Ca <sup>2+</sup>		
	Mg <sup>2+</sup>		
Nierenwerte	Kreatinin		
	Harnstoff		
	Harnsäure		
	Phosphat		
	Albumin		
	Eiweiß		
Leberwerte	ASAT		
	ALAT		
	GLDH		
	aP		
	GGT		
	Bilirubin (ges.)		
	Bilirubin (direkt)		
Eisenstoffwechsel	Eisen		
	Ferritin		
	Transferrin		

Gerinnung	aPTT		
	Quick		
	INR		
	Fibrinogen		
	AT III		
Entzündungs- parameter	CRP		
	BSG		
	Procalcitonin		
	Alpha-1-AT		
	Haptoglobin		
	Coeruloplasmin		
	C3		
	C4		
Medikamenten- spiegel	MTX-Spiegel		
Urin	Stix		
	Sediment		
Zusätzlich bei Viren	Antikörper- nachweis		
	PCR		
Mikrobiologie	Abstrich der oralen Mukosa		
	Blutkultur		

Bildgebende Verfahren	Datum	Anzahl der Durchführungen	Körperregion
Ultraschall			
Röntgen			
CT			
MRT			

## 9.1.7 Therapie der Infektionen

Produktname	Wirkstoff	Dosis		Datum Beginn	Datum Ende
		i.v.	oral		
<b>Antibiotika</b>					
<b>Antimykotika</b>					
Voriconazol					
Ampho B					
Caspofungin					
<b>Virustatika</b>					
<b><i>Fiebersenkende Maßnahmen</i></b>					
<b>Analgetika</b>					
<b>Weitere:</b>					

## 9.2 Sepsis

Ja	Nein	k. A.

## 9.3 orale Blutung

Ja	Nein	k. A.

**10. Auswirkungen auf die Therapie der Grunderkrankung**

## 10.1 Abbruch der Chemotherapie

Ja	k. A.



## 10.2 Verzögerung der Chemotherapie

Ja	k. A.
Anzahl der Tage	

## 10.3 Dosisreduktion

Ja	k. A.

Dosis vor Reduktion  
Dosis nach Reduktion

	mg/m <sup>2</sup>
	mg/m <sup>2</sup>

**11. Abkürzungsverzeichnis**

ALAT	Alanin-Aminotransferase
aP	alkalische Phosphatase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AT-III	Antithrombin-III
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
Ca	Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
FFP	Fresh Frozen Plasma
GGT	gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
i.v.	intravenös
k.A.	keine Angaben
MRT	Magnetresonanztomographie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
TNM	T=Tumor N= Lymphknoten M= Metastase

## 7.2 Fragebogen zur Erfassung des pflegerischen Zeitaufwandes

Sehr geehrte Damen und Herren,

dieser Fragebogen dient dazu, einen Eindruck zu bekommen, wie groß der Pflegeaufwand bei Patienten ist, die im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung eine orale Mukositis entwickeln. Die Ergebnisse sollen uns später bei der Planung einer prospektiven Studie zur oralen Mukositis helfen, um auch pflegerische Aspekte adäquat zu berücksichtigen. Daher bitten wir Sie um Angaben zu Ihrer Ausbildung und zu Abschätzungen des Zeitaufwandes bei verschiedenen Tätigkeiten in der Pflege von schwer kranken onkologischen Patienten mit einer oralen Mukositis.

### 1. Ausbildung

1.1 Berufserfahrung mit onkologischen Patienten

Jahre

1.2 Haben Sie eine Fortbildung in der Onkologie?

Ja	Nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>

1.3 Haben Sie Zusatzausbildungen im Bereich der Onkologie?

Ja	Nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Wenn ja welche?

---

---

1.4 Haben Sie eine Zusatzausbildung zum Thema orale Mukositis?

Ja	Nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>

## 2. Pflegeaufwand

In diesem Abschnitt möchten wir gerne Ihre Schätzungen zum Zeitaufwand bei den im Folgenden abgefragten Tätigkeiten erfahren.

2.1 Wie lange dauert ein Beratungsgespräch mit einem Patienten über orale Mukositis im Durchschnitt?  min

2.2 Wie viel Zeit wird in etwa für die Patientenanleitung für die Durchführung von Prophylaxemaßnahmen benötigt?  min

2.3 Falls der Patient selbst nicht dazu in der Lage ist, welchen Zeitaufwand nimmt die Mundpflege bei Patienten mit oraler Mukositis schätzungsweise in Anspruch? In der unten angefügten Tabelle finden Sie die Einteilung der World Health Organization (WHO) in Grad 0-4 und die Einteilung des National Cancer Institute in Grad 1-5. Bitte differenzieren Sie bei Ihrer Schätzung zwischen einer oralen Mukositis Grad 1 bis 2 und einer oralen Mukositis Grad 3 bis 4.

2.3.1 WHO-Grad 1-2  min/Schicht

2.3.2 WHO-Grad 3-4  min/Schicht

	WHO	NCI-CTCAE Version 4.0
Grad 0	keine orale Mukositis (OM)	-
Grad 1	Erythem und Wundheitsgefühl	keine OM oder mildere Symptome; kein therapeutisches Eingreifen
Grad 2	Ulzeration; feste Nahrungsaufnahme möglich	mäßige Schmerzen; stört die Nahrungsaufnahme nicht, angepasste Kost indiziert
Grad 3	Ulzerationen; flüssige Nahrungsaufnahme nötig aufgrund der OM	starke Schmerzen; stört die Nahrungsaufnahme
Grad 4	Ulzerationen; keine Nahrungsaufnahme möglich aufgrund der OM	lebensbedrohliche Konsequenzen; dringend therapeutisches Eingreifen nötig
Grad 5	-	Tod

Quelle: Peterson, D. E., Bensadoun, R. J., & Roila, F. (2011). Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 22 Suppl 6, vi78-84

CTCAE – Common Terminology Criteria of Adverse Events, OM – orale Mukositis

2.4 Wie häufig wird der Mund bei gefährdeten Patienten kontrolliert?  min/Schicht

2.5 Wie viel Zeit wird für die Dokumentation benötigt?  min/Schicht

2.6 Wie häufig wird bei Patienten mit oraler Mukositis eine Gradeinteilung durchgeführt?  pro Woche

2.6.1 Wie viel Zeit nimmt diese in Anspruch?  min

2.7 Welcher Zeitaufwand wird bei Patienten mit oraler Mukositis in etwa für die Hilfe bei der Nahrungsaufnahme benötigt?  min/Schicht

2.8 Wie hoch würden sie den Zeitaufwand für die Pflege einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie-Sonde (PEG-Sonde) schätzen?

2.8.1 Wie häufig muss nach Ihrer Erfahrung eine PEG-Sonde gereinigt werden?

---

---

---

2.8.2 Wie lange dauert die Reinigung schätzungsweise?  min

2.8.3 Wie häufig wird Nahrung sondiert und mit welchem Zeitaufwand ist dies ungefähr verbunden?  min/Schicht

## 2.9 Medikamente

2.9.1 Wie viel Zeit beansprucht die Gabe von intravenösen Schmerzmitteln schätzungsweise z.B. die Versorgung eines Morphin-Perfusors?  min/Schicht

2.9.2 Wie viel Zeit nimmt die Vorbereitung, Kontrolle und der Wechsel von Infusionen in Anspruch? z.B. parenterale Ernährung oder Infusionslösungen?

min/Schicht

2.10 Möchten Sie aus Ihrer Erfahrung noch etwas Wichtiges zur oralen Mukositis ergänzen, so teilen Sie uns dies bitte in den folgenden Zeilen mit.

---

---

---

---

---

Herzlichen Dank, dass Sie sich die Zeit für die Beantwortung unserer Fragen genommen haben!

## **Eidesstattliche Versicherung**

**Bollig, Antonia Maria**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **„Die Krankheitslast der oralen Mukositis“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Alfter, den 03.06.2015

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorand/ Doktorandin

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich ein paar Worte des Danks an die Personen formulieren, die mich während der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

Bei Herrn Prof. Dr. Helmut Ostermann möchte ich mich für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bei meiner wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt Frau Dipl. Kffr. Karin Berger für die intensive Betreuung. Ihre konstruktive Kritik sowie die Möglichkeit zu Diskussionen haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke Frau Dr. D. Schopohl für die Einweisung in die systematische Literaturrecherche, Frau Dr. D. Strobach für die Hilfe bei der Patientenidentifikation und Frau Dr. Ch. Rieger für die Beantwortung von Fragen.

Helene Fey-Popela, Krankenpflegerin, möchte ich für die Mitwirkung am Fragebogen zur Erfassung des pflegerischen Zeitaufwandes danken. Ferner danke ich den Pflegekräften der Medizinischen Poliklinik III des Klinikums Großhadern für die Bereitschaft den oben genannten Fragebogen zu beantworten.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich zu jeder Zeit ermutigt und unterstützt haben.